

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

BETA TALASEMİ MAJÖR OLGULARINDA  
VİTAMİN C (ASKORBAT) SUPLEMENTASYONUN  
DEMİR ŞELASYON TEDAVİ YANITINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr.METİN DELEBE

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. YEŞİM AYDINOK

İZMİR-2015

## **ÖNSÖZ**

Uzmanlık eğitimim ve uzmanlık tezi yapımının her aşamasında büyük emekleri olan bu süre içinde bilgi ve deneyimini esirgemeyen hocam Sn. Prof.Dr.Yeşim Aydınok'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini deneyimlerini aktaran,yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof.Dr.Savaş Kansoy olmak üzere bütün Öğretim Üyelerine ve Uzmanlara teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca, birlikte çalıştığım,iyi günde kötü günde desteklerini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışması süresince yardımlarından dolayı Radyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sn.Doç.Dr.Selen Bayraktaoğlu'na ve Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç.Dr.Güneş Başol ve Doç.Dr.Burcu Barutçuoğlu'na ve Hematoloji kliniği çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve eğitimim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme, anneme, babama ve değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR.METİN DELEBE

**KISALTMALAR:**

DFO: Deferoksamin

DFP: Deferipron

DFX: Deferasiroks

Hb: Hemoglobin

KDY: Karaciğer Demir Yoğunluğu

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyon

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

## **İÇİNDEKİLER**

<b>1) Özet.....</b>	<b>5</b>
<b>2) Summary .....</b>	<b>6</b>
<b>3) Giriş ve Amaç .....</b>	<b>7</b>
<b>4) Genel Bilgiler .....</b>	<b>8</b>
<b>5) Çalışma grubu ve Yöntemler.....</b>	<b>25</b>
<b>6) Bulgular .....</b>	<b>29</b>
<b>7) Tartışma .....</b>	<b>41</b>
<b>8) Sonuçlar .....</b>	<b>45</b>
<b>9) Kaynaklar.....</b>	<b>46</b>
<b>10) Ekler .....</b>	<b>55</b>

## TABLO-GRAFİK DİZİNİ

**Tablo 1.** Hemoglobin tipleri

**Şekil 1.** Beta Talasemi Patofizyolojisi

**Tablo 2.** Demir şelatörlerinin özellikleri

**Tablo 3.** Plazma C vitamin statüsüne göre hastaların demografik özellikleri, üriner demir atılımları ve vücut demir statüleri

**Tablo 4.** C vitamin suplementasyonu alan ve almayan grubun demografik özellikleri, plazma C vitamin düzeyleri ve demir statüleri

**Tablo 5.** C vitamin suplementasyonu alan ve almayan grupta, bazal ve izleyen transfüzyon öncesi plazma C vitamin düzeylerindeki değişim

**Tablo 6.** C vitamin suplementasyonunun DFO ile üriner demir atılımı üzerine etkisi

**Tablo 7.** C vitamin suplementasyonu alan ve almayan grupta, bazal ve çalışma sonunda plazma C vitamin düzeyleri

**Tablo 8.** C vitamini alan ve almayan olgu grubunun demir statüsü göstergeleri bakımından bazal ve çalışma sonu değerlendirmesi

**Tablo 9.** Hastalarda bir yıllık DFX ile demir şelasyonunun demir parametreleri üzerine etkisi

**Figür 1.** Hastaların Cvitamin statüsüne göre KDY ve serum ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon

**Figür 2.** C vitamin suplementasyonu alan grupta bazale göre çalışma sonunda C vitamin düzeylerinin değişimi

**Figür 3.** C vitamin suplementasyonu almayan grubun bazale göre çalışma sonunda C vitamin düzeylerinin değişimi

**Figür 4a.** C vitamin suplementasyonu alan ve **4b.** C vitamin almayan hastaların serum ferritin değerlerindeki değişim

**Figür 5a.** C vitamin suplementasyonu alan ve **5b.** C vitamin almayan hastaların karaciğer demir yoğunluğu değerlerindeki değişim

**Figür 6a.** C vitamin suplementasyonu alan ve **6b.** C vitamin almayan hastaların kalp demir birikimi düzeyindeki değişim

**Figür 7.** Hastaların bazal ve çalışmanın 12. ayında, serum ferritin ve KDY arasındaki ilişki

**Figür 8.** Çalışma grubunun karaciğer fonksiyon testleri ortalama ve standart sapma değerleri

**Figür 9.** Çalışma grubunun çalışma süresince serum kreatinin (mg/dl) ortalama ve standart sapma değerleri

## 1.ÖZET

Talasemi major gibi demir yüklü durumlarda, C vitamininin artan oksidasyonu, C vitamin eksikliği nedeni olabilmektedir. Desferrioksamin şelasyonu sırasında C vitamin suplementasyonunun üriner demir atılımını arttırdığının gösterilmesi, demirin varlığında C vitamininin redoks döngüsünü ve böylece demir mobilizasyonunu kolaylaştırarak şelatör etkinliğini arttıracığı hipotezini desteklemektedir. Bu çalışmada, Deferasiroks şelasyonu ile izlenen talasemi major olgularında, C vitamin statüsünün saptanması ve bunun doku demiri üzerine etkisinin incelenmesi ve C vitamin suplementasyonunun Deferasiroks şelasyon etkinliği üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi planlandı.

Çalışmaya yaşları ortalama  $23.5 \pm 6.0$  yıl (10-34 yıl), 13'ü kız ve 9'u erkek 22 hasta alındı. Yaş ve cins uyumlu 23 sağlıklı kontrol grubunun plazma C vitamin düzeylerine ( $9.6 \pm 4.36$  mg/dl) göre hastaların plazma C vitamin düzeyleri ( $2.44 \pm 3.38$ mg/dl) anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.0.000001$ ). Talasemi major olgularının 11'inde (%50) C vitamin düşük ve diğer %50'de normal (suboptimal) bulundu. C vitamini eksikliği olan ve olmayan hastaların bazal demir göstergeleri (serum ferritin, karaciğer demir yoğunluğu ve kalp demir birikimleri) arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Her iki grubun serum ferritin ve karaciğer demir yoğunluğu arasında güçlü bir korelasyon vardı. Araştırmacılar, hastaların bazal C vitamin statülerine çalışma sonuna kadar kör kaldılar ve hastalar tamamen random olarak Deferasiroks + 250 mg C vitamini ve sadece Deferasiroks şelasyonu kollarına ayrıldı. Her iki koldaki olguların bazal demografik özellikleri ve demir göstergeleri arasında fark bulunmadı. Bazalde Deferasiroks+C vitamin kolundaki olguların (6/11) %55 ve Deferasiroks kolundaki olguların (5/11) %45'de C vitamin statüsü normal sınırlardayken, 1 yıllık çalışma süresi sonunda Deferasiroks+C vitamin kolunda yer alan hastaların %100'de, ancak Deferasiroks kolundaki hastaların % 20'de plazma C vitamin düzeyi normal seviyelerdeydi. Her ne kadar, olguların Deferoksamin + C vitamin suplementasyonu ile üriner demir atılımlarında anlamlı artış gösterildiyse de, bu çalışma koşullarında C vitamini suplementasyonunun, Deferasiroks şelasyonunun etkinliğine katkısı bakımından demir göstergelerine yansıyan açık bir etki saptanmadı.

Talasemi major olgularında plazma C vitamin eksikliği yüksek sıklıkla bulunmakla beraber, C vitamini desteğinin deferasiroks şelasyonu etkinliğini artırıcı olmadığı ve bu yönde rutin bir uygulama önerisinde bulunulamayacağı düşünüldü.

## 2. SUMMARY

Within the iron loaded cases such as thalassemia major, the increasing oxidation of Vitamin C may cause Vitamin C deficiency. Demonstrating the increase of the urinary excretion of iron by Vitamin C supplementation during the Desferrioxamine chelation, supports the hypothesis that Vitamin C would increase the redox cycle and thus it would also increase the chelating activity by facilitating the mobilization of iron. In this study, evaluation of determining the status of Vitamin C and viewing the effect of it on tissue iron and the effects of Vitamin C supplementation on efficiency of Desferrioxamine chelation within the thalassemia major cases with Desferrioxamine chelation was planned.

22 patients, 13 female (Ages 10-34) and 9 male with average age  $23.5 \pm 6.0$ , were included in the study. The plasma Vitamin C Levels of patients ( $2.44 \pm 3.38$ mg/dl) were found lower than the plasma Vitamin C level of age and sex-matched 23 healthy control group members ( $9.6 \pm 4.36$  mg/dl) ( $p < 0.000001$ ). Vitamin C was found low within 11 of cases (50%) with thalassemia major and normal (suboptimal) within the other 50%. There were no significant differences between the basal iron indicators of patients with and without Vitamin C Deficiency (serum ferritin, liver iron concentration and iron accumulation in the heart). There was a strong correlation between the serum ferritin and liver iron concentration of both groups. The investigators were blinded for the basal Vitamin C status of patients and the patients were divided into two group as Deferasirox+250 mg Vitamin C group and Deferasirox chelation alone. There were no significant differences between basal demographic features and iron indicators of cases within both groups. While basal Vitamin C Status of 55% of Deferasirox+250 mg Vitamin C group cases (6/11) and 45% of Deferasirox cases (5/11) were within normal limits, after one year period of study, the plasma Vitamin C levels achieved normal ranges in 100% of Deferasirox+250 mg Vitamin C patients whereas 20% of Deferasirox alone group remained within normal limits. Although there was a significant increase within the urinary excretion of iron by Deferasirox+Vitamin C supplementation, nevertheless there was no clear effect of Vitamin C supplementation on iron indicators in terms of contribution to the effectiveness of Deferasirox chelation.

Although Vitamin C deficiency is detected frequently within thalassemia major cases, it is considered that Vitamin C supplementation does not increase the effectiveness of Deferasirox chelation and in this direction there cannot be made any routine practice recommendation.

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi major olguları yaşamlarının ilk yıllarından itibaren düzenli eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmektedirler. 100 ml saf eritrosit süspansiyonu (%100 hematokrit) 108 mg demir içermektedir ve bu miktar vücudun günlük demir gereksiniminin 35–100 katıdır (1). Bu durumda, yaşamının ilk yıllarından itibaren eritrosit transfüzyonu alan bir talasemi major olgusunun hızla aşırı demir yüküne ulaşması sürpriz değildir. Demir birikiminin oluşturduğu doku ve organ disfonksiyonlarından korunmak için, talasemi major olgularında transfüzyonel demir birikiminin, demir şelatörleri ile uzaklaştırılması ve demir dengesinin korunması yaşamsal öneme sahiptir.

Her ne kadar desferrioksamin (DFO) 1970’li yılların başından beri transfüzyonel demir birikiminin uzaklaştırılmasında altın standart kabul edilse de, parenteral uygulanmasının getirdiği uyum sorunları, bir demir şelatörü olarak etkinliğinin önünde ciddi bir sorun olarak kalmıştır(2). 2000’li yıllardan itibaren kullanıma giren 2 oral demir şelatörü, deferipron (DFP) ve deferasirox’un (DFX) hastaların yaşam kaliteleri ve yaşam süreleri üzerindeki olumlu katkılarına karşın, transfüzyonel demir birikimi talasemi major olgularında halen en sık morbidite ve erken mortalite nedenidir (3).

Talasemi major’da yüksek demir birikimi, vitamin C (askorbik asit) oksidasyonunu arttırmakta ve vitamin C eksikliği gelişmektedir. Kesitsel bir çalışmada, talasemi major olgularının %66,7’de serum vitamin C düzeyleri düşük bulunmuştur (4). Oysa demir yüklü olgularda vitamin C’nin, Demir (III) ün Demir (II)e indirgenmesini sağlayarak retikuloendotelial sistemden demir salınımını kolaylaştırdığı ve böylece demiri, demir şelatörleri tarafından uzaklaştırılmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir (5).

Klinik çalışmalarda, talasemi major hastalarında DFO infüzyonunun, vitamin C suplementasyonu ile birlikte uygulanmasının, üriner demir atılımını arttırdığı gösterilmiştir (6,7). Bu bulgular temelinde, günlük diyetle alınması önerilen vitamin C’nin 2-3 katı kadar dozlarda oral suplementasyonu, DFO şelasyon uygulamalarının standardı haline gelmiştir (8). Buna karşın, vitamin C suplementasyonu, oral demir şelatörlerinin uygulanması pratiğine yansımamıştır. Oral demir şelatörleri ile birlikte vitamin C suplementasyonunun kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma, vitamin C suplementasyonunun oral demir şelatörleri ile birlikte kullanılmasının gerekliliği ve uygunluğu için kanıta dayalı bir öneri sağlamamaktadır.



Demir şelasyon tedavisi alan talasemi major olgularına vitamin C suplementasyonu yapılmasının, bu olgularda vitamin C tarafından demir mobilizasyonunu sağlayarak daha fazla demirin vücuttan uzaklaştırılmasına ve şelasyon tedavisinin etkinliğinin arttırılmasına katkıda bulunabilir. Bu hipotezin prospektif kontrollü çalışmalarla açıklığa kavuşturulmasına gereksinim bulunmaktadır.

Bu çalışmada, transfüzyonel demir birikimi nedeniyle demir şelatörü kullanan talasemi major hastalarının bazal vitamin C statüleri değerlendirilecek, demir şelatörüne eklenen vitamin C suplementasyonunun demir birikiminin uzaklaştırılmasına etkisi incelenecektir.

#### 4. GENEL BİLGİLER

**Hemoglobin (Hb) molekülleri:** Hb molekülü “globin” adı verilen protein kısım ile “hem” denilen prostetik gruptan meydana gelmektedir. Molekülün globin kısmında 4 adet polipeptid zinciri bulunur. Bu polipeptidlerin her biri, bir hem grubuna bağlıdır. Tüm Hb tiplerinde hem grubu aynı yapıdadır. Bu grup; ortasında demir bulunan, yan zincirlere sahip, birbirine metil köprüleriyle bağlanmış 4 piroal halkasından oluşmaktadır. Oksijenin kanda taşınması oksijenin Hb ile reversibl kombinasyonlar yapmasıyla sağlanır (9). Embriyonik dönemde sentezlenen hemoglobinler HbGower I, HbGower II ve HbPortland'dır. Fetal yaşam boyunca, Hb büyük bir kısmını HbF oluşturur (10). Erişkin dönemde ise 3 çeşit Hb vardır; HbA, HbA<sub>2</sub> ve HbF (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hemoglobin tipleri (9)

İsim	Dönem	Formül	Erişkin değeri
Hb Gower I	Embriyonik Hb	$\zeta_2\epsilon_2$	-
Hb Gower II	Embriyonik Hb	$\alpha_2\epsilon_2$	-
Hb Portland	Embriyonik Hb	$\zeta_2\gamma_2$	-
Hb F	Fetal Hb	$\alpha_2\gamma_2$	%1'den az
Hb A	Erişkin Hb	$\alpha_2\beta_2$	%96
Hb A <sub>2</sub>	Erişkin Hb	$\alpha_2\delta_2$	%2.5-3.5

#### Talasemi nedir?

Talasemi sendromları, yapısal olarak normal globin subünitlerinin sentez hızının azalması ya da sentezlenememesi sonucu ortaya çıkan, kalıtsal Hb sentez bozukluklarıdır (11). Talasemi sendromları, yapısal Hb varyantları ile birlikte, hemoglobinopatiler olarak adlandırılır.

Hemoglobinopatiler, dünyadaki en yaygın tek gen hastalığını oluştururlar (12).

Talasemi ilk olarak 1925 yılında Thomas Cooley tarafından anemi, splenomegali ve iskelet sistemi deformiteleri olan İtalyan kökenli çocuklarda tanımlanmıştır (Cooley Anemisi). “Talasemi” terimini ilk kez 1932 de Whipple ve Bardford yayınlarında kullanmışlardır. Eski Yunanca Thalassa: Deniz, anlamında olduğu için “Thalassanemeia: Deniz anemisi” olarak tanımlanmıştır (13).

Akdeniz havzasından, Orta Asya ve Hindistan yarım adası ile Güneydoğu Asya’ya kadar uzanan geniş bir dağılım özelliği gösterir. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde  $\alpha$  ve  $\beta$  globin zincirinin yetersiz üretimine neden olan bir mutasyonu taşımak o birey için olumlu bir ayrıcalıktır. Böylece sıtmanın yaygın olduğu etnik gruplarda bu mutasyonlar kalıcı olmuşlar giderek taşıyıcı ve major hastalığa sahip kişi sayısı artmıştır (13). Talasemi ve yapısal Hb varyantları, sıtma hipotezi ile açıklanan doğal seleksiyondan dolayı özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde sık görülmesine karşın göçler nedeni ile dünyanın birçok yerinde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (14).

Hastalık, klinik şiddeti bakımından, transfüzyon gereksinimi olmayan veya nadir olan beta talasemi intermedia’dan transfüzyona bağımlı beta talasemi majör’e uzanan çok geniş bir yelpazede görülmektedir.

### **Epidemiyoloji:**

Dünyada Talasemi:

Alfa talasemiler özellikle Çin, Malezya, Güneydoğu Asya ve Afrika’da sık görülürken, beta talasemiler Akdeniz ve Afrika kökenli toplumlarda sık görülür (15). Tüm dünya nüfusunun %1,5’i dolayında (80–90 milyon kişi) beta talasemi taşıyıcılığı olduğu tahmin edilmektedir (16).

Beta talasemi prevalansı Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Asya, Güneydoğu Çin, Uzak Doğu ülkeleri yanı sıra Kuzey Afrika kıyıları ve Güney Amerika’da yüksektir. Çoğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, her yıl yaklaşık 60.000 semptomatik talasemili doğum olmaktadır. Total yıllık semptomatik birey insidansının dünyada 1:100.000, Avrupa’da 1:10.000 olduğu düşünülmektedir. Birçok bölge nüfusunda taşıyıcılık oranlarına ilişkin doğru veri yoktur. Uluslararası Talasemi Federasyonu’na göre dünyada, hayatta olan 200.000 talasemili hastaya düzenli tedavi uygulanabilmektedir. Beta talaseminin bir yapısal Hb varyantıyla en çok

görülen birlikteliği, HbE/ beta talasemidir ve Güneydoğu Asya'da sıklığı yüksektir (taşıyıcılık sıklığı yaklaşık %50) (16).

Uluslararası Talasemi Federasyonu kayıtlarına göre talasemi majorlu hastaların 200 000'i hayattadır. Majör hemoglobinopati ile doğan çocukların çoğunluğunun gelişmekte olan ülkelerde dünyaya geldiği ve tanı alamadan veya yanlış tanı ile öldüğü, büyük kısmının standartların altında tedavi aldıkları ya da tamamen tedavisiz kaldıkları bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranı %5.1 olup, ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir (17). Kıbrıs'ta % 15 olan taşıyıcılık oranı, Yunanistan'da %8, İtalya'da ise bölgesel farklılıklar nedeniyle %1-15 arasındadır. Sardunya'da , % 30'lara ulaşmaktadır (18).

Türkiye'de talasemi:

Türkiye'de ilk olarak 1941 yılında  $\beta$ -talasemi majorlü 2 hasta bildirilmiştir. Buna karşın, Türkiye'de konuyla ilgili ilk çalışmalar 1950'li yıllarda Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından başlatılmıştır. 1970'li yıllarda, Prof.Dr. Ayhan Çavdar ve Prof. Dr. Ayten Arcasoy tarafından sağlıklı Türk toplumunda talasemi taşıyıcı sıklığı %2.1 bulunmuştur (13).

Beta talasemi taşıyıcı sıklığı Türkiye genelinde % 2 olmakla birlikte, bölgesel farklılıklar belirgindir. Değişik bölgelerde farklı yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda talasemi taşıyıcılığı İzmir de %2,7, Antalya'da %5.7, Denizli'de % 3.6, Adana'da % 3.9, Batı Trakya göçmenlerinde ise % 10.8 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle  $\beta$ -talasemi toplum sağlığını tehdit eden bir sorun olarak değerlendirilmektedir (13).

Türkiye'de yaklaşık 1 milyon 400 bin taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Akraba evliliklerinin sıklığı ve doğum hızının yüksek olması Türkiye'de beklenenin de üzerinde beta talasemili hasta çocuğun doğmasına neden olmaktadır(19). Ülkemizdeki toplam hemoglobinopatili hasta sayısı, Sağlık Bakanlığı verilerine göre 5451'dir. Bunların 4051'i beta-talasemi hastasıdır (20).

Otozomal resesif kalıtılan ve taşıyıcılarının hemoglobin elektroforez gibi basit bir laboratuvar test ile saptanabildiği homozigot beta talaseminin, halkın bilgilendirilmesi, evlilik öncesi çiftlerin taranması, risk altında çiftlerin belirlenmesi, iyi bir genetik danışmanlık, ve prenatal tanı ile hasta doğumların önlenmesi yemeline toplum düzeyinde eradike edilebileceği bilinmektedir. Ülkemizde Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı ile

Tanı ve Tedavi Merkezleri yönetmeliğinin 2002 yılında yayınlanarak yürürlüğe girmesini izleyerek evlilik öncesi tarama çalışmaları sağlık bakanlığı tarafından 33 ilimizde uygulanmaya başlanmış ve program 41 ilimizde yaygınlaştırılmıştır.

### **Talasemilerin sınıflandırılması:**

Talasemilerde esas patoloji bir veya birkaç globin zincir sentezinin yokluğu veya bunların yeteri kadar sentezlenmesi ile ilişkilidir. Alfa talasemilerde,  $\alpha$ -globin zinciri yapımı, beta talasemilerde ise  $\beta$  globin zincir yapımında defekt vardır.

**Alfa Talasemi:** Alfa globin zincirlerinin sentez bozukluğu sonucu ortaya çıkan hemoglobinopati tipidir. Her bir kromozomda iki olmak üzere toplam dört  $\alpha$  globin geni bulunmaktadır (24).

*AlfaTalasemi Sessiz Taşıyıcılığı:* Dört alfa geninden birinde delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır ( $\alpha\alpha/\alpha-$ ). Hematolojik ve klinik olarak normaldirler.

*Alfa-Talasemi Taşıyıcılığı:* 2 alfa geninde delesyon mevcuttur. Tek kromozomda 2 alfa geninin eksik olması ( $--/\alpha$ ) veya her 2 kromozomda birer alfa geninin ( $\alpha-/\alpha-$ ) eksik olması nedeni ile meydana gelir. İlimli anemi ve eritrosit indekslerinde düşüklük mevcuttur. Özellikle Güneydoğu Asya ülkelerinde sık rastlanmaktadır.

*HbH Hastalığı:* 3  $\alpha$  geninin delesyonu veya inaktivasyonu sonucu ( $--/\alpha-$ ) oluşur. Hafif veya orta derecede hemolitik anemi, splenomegali, ikter ve anormal eritrosit indeksleri ile karakterizedir.

*Alfa-Talasemi major:* Her iki kromozomda alfa geninde tam delesyon mevcuttur ( $--/--$ ). İntrauterin dönemde de alfa zinciri olmadığı için fetal Hb sentezi de yoktur. Fetus hemoglobininin çoğunu Hb Bart's (gama 4) oluşturur. Az bir oranda da Hb Portland saptanır. Hb Barts'ın oksijene afinitesi fazla olduğundan, dokularda çok belirgin hipoksi vardır. Bu nedenle olgular, hidrops fetalis tablosunda ölü doğarlar veya kısa bir süre sonra ölürler (24).

### **Beta-Talasemiler:**

Hemoglobindeki  $\beta$  zincirlerinin anormal sentezlenmesi ile karakterizedir. Hastalığın spektrumu, asemptomatik kişilerden şiddetli anemiye kadar değişkenlik göstermektedir (32) Tetramerik bir protein olan insan erişkin Hb inin  $\beta$  zincirini kodlayan  $\beta$  globin geni, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p 15,5),  $\beta$  globin gen kümesi içinde yer almaktadır (25).

*β-Talasemi Sessiz Taşıyıcı:* Klinik ve hematolojik olarak normaldirler. Neden olan mutasyon hafiftir.

*β-Talasemi Taşıyıcılığı:* β talasemi taşıyıcıları tek bir defektif β globin genine sahip olup semptomsuz yaşam sürmektedir. Tamamen normal yaşam süresi ve kalitesine sahiptirler. Fizik muayene bulguları normaldir. Rutin kan sayımları sırasında veya aile öyküsü olanların araştırılmaları ile tespit edilirler. β talasemi taşıyıcılarında hafif bir anemi görülebilir. Anemi özellikle gebe olan taşıyıcılarda daha ağır olabilir. Ancak hemogloblin normal sınırlarda da bulunabilir. Eritrosit sayısı ise genellikle artmıştır (>5 milyon/mm<sup>3</sup>). Eritrositler hipokrom ve mikrositerdir (MCV<80fl, MCH <27pg), RDW ise normal sınırlarda bulunmaktadır. Mentzer indeksi (MCV/eritrosit sayısı) 13'ün altındadır. Periferik kan yaymasında hipokrom, mikrositik eritrositler, target hücreleri, anizositoz ve bazofilik noktalanma görülür. Hemogloblin elektroforezde HbA<sub>2</sub> >%3.5 bulunur. Olguların yajlaşık yarısında HbF hafifçe artmış (% 1-5) bulunur.

*β-Talasemi İntermedia:* Klinik ve hematolojik olarak Talasemi major kadar ağır değildir ancak Talasemi minor den de daha ağır bir klinik ile seyreden bir hastalıktır.

Talasemi İntermedia'da klinik çok heterojendir, erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik seyredebileceği gibi genellikle transfüzyon gereksinimi olmaksızın orta şiddette bir anemi ile karakterizedirler. Daha ağır klinik ile karakterize Talasemi intermedia'lı hastalar ise genellikle 2-6 yaş arasında tanı alırlar, daha sık transfüzyon gereksinimi, splenomegali, büyüme ve gelişme geriliği eşlik edebilir. Talasemi major'da olduğu gibi Talasemi intermedia'da da klinik ağırlığın derecesi inefektif eritropoez, anemi ve demir birikimine bağlıdır. Altta yatan moleküler patoloji, alfa gen sayısı, inefektif eritropoezin derecesi, kronik anemik durum ve artmış gastrointestinal demir absorpsiyonu ve demir birikiminin organ komplikasyonlarının ağırlığının belirleyicisidir. Bazı klinik komplikasyonlar Talasemi major'de görüldüğünden daha sık, bazı komplikasyonlar ise daha nadir olarak gözlenir (26).

*β-Talasemi Majör:* Beta talasemi majör beta talaseminin en ağır klinik ile seyreden tipidir. Klinik bulgular 3. aydan sonra ve hayatın ilk yılı içinde görülür. Doğumda HbF'in yüksekliğinden dolayı semptom yoktur. Gamma zincir yapımı hayatın ilk 4-6 ayı içinde hızlı bir şekilde azalır ve bu zaman süresinde bebeklerde giderek ağırlaşan anemi gelişir. Anemi ile birlikte ikter, splenomegali ve hepatomegali de mevcuttur. Tanısız veya gecikmiş olarak tanı

alan çocuklarda büyüdükçe tipik Talasemik yüz görünümü oluşur. Klinik olarak yetersiz beslenme, solukluk, büyüme gecikmesi, sık enfeksiyon geçirme gelişir. Eritrosit transfüzyon tedavisinin uygulanmadığı hastalarda hemoglobinin 2 gr/dl'e dek düşebilir, 5 yaşından önce progresif anemi ve metabolik stres kalp yetmezliği ve ölüme götürür. İnefektif eritropoez, anemiyi kompanse etme çabası gösteren kemik iliğini sürekli genişletir ve bunun sonucunda kemik ekspansiyonu, incilmesi ve deformiteler oluşur. Belirgin talasemik yüz görünümü, (frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, maksilla ve üst dişlerde öne doğru çıkıklık) gelişir. Düzenli ve yeterli eritrosit transfüzyonu almayan hastalarda masif splenomegali, hem abdominal rahatsızlık ve bombe karın görüntüsüne hem de işlevsel olarak hipersplenizme yol açar. Hipersplenizm daha derin anemi, pansitopeni ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Osteoporoz da yetersiz transfüzyonun oluşturduğu kemik iliği ekspansiyonunun bir sonucudur. Düzenli transfüzyon programındaki hastalarda kümülatif olarak endokrin dokular demir birikimi ise başta büyüme-geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi gibi endokrin disfonksiyonlara, karaciğer demir birikimi siroza ve nihayet kardiyak demir birikimi ise kalp yetmezliği ve ritm bozukluklarıyla erken ölüme neden olur (27,28).

Beta talasemi majörlü hastaların laboratuvar bulgularında; eritrosit sayısı, MCV, MCH, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyon (MCHC) değerlerinde azalma, periferik yaymada ağır hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, anizositoz, normoblast, bazofilik noktalanma ve hedef hücreleri dikkati çekmektedir. Hemoglobin elektroforezinde; Hb F yüksekliği ve genellikle normal Hb A<sub>2</sub> ve değişik oranda Hb A düzeyleri saptanmaktadır (29).

### **Beta Talasemi Major'un Patofizyolojisi:**

11. kromozomdaki beta geninde çeşitli genetik mutasyonlar sonucu, beta globin zincir yapımının azalması veya beta globinin hiç yapılmaması ile beta talasemi major hastalığı ortaya çıkmaktadır. Beta globin geninde 300 üzerinde farklı mutasyon, hastalığın fenotipik özelliğinin temel belirleyicisi ise de, mutasyon tipi ne olursa olsun fizyopatolojik mekanizma aynıdır (21).

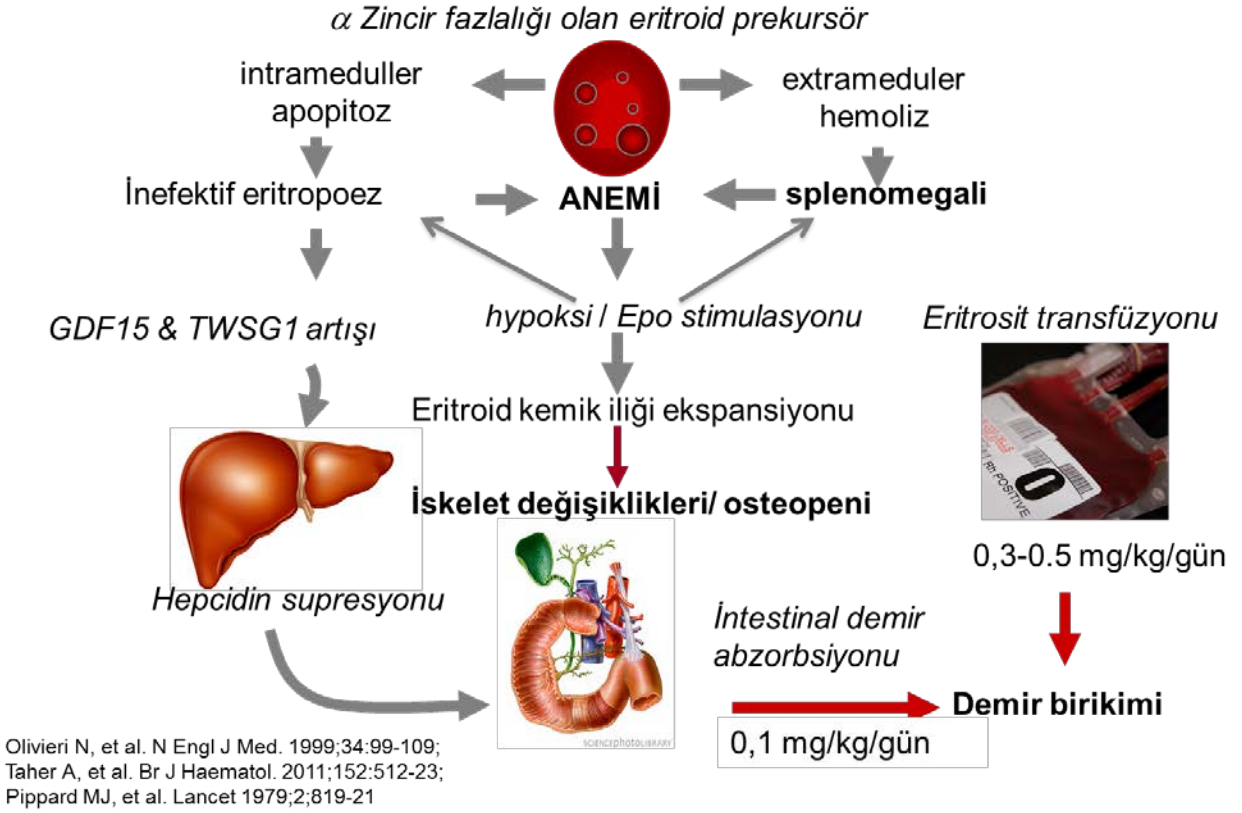
Beta zincir yapımı azaldığı için fazla miktardaki  $\alpha$ -globin zincirleri Hb tetramerlerini oluşturamazlar ve eritrosit prekürsörleri içinde büyük inklüzyon cisimcikleri(Heinz cisimciği) olarak çökerler. Globin dengesizliğinin fazla olduğu hücreler dolaşıma geçmeden yıkılmakta ve kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinin ölümüne (apoptoz) ve inefektif eritropoeze neden

olmaktadır. Beta zinciri yapımı azaldığı için HbA'nın sentezi azalmıştır ve mikrositik anemi olur. Demir eksikliğinde mikrositozun sebebi yeterli hem oluşturulamaması iken talasemide yeterli globin zinciri oluşturulamamasındandır. Globin yapısındaki polipeptid zincirlerinden birinin selektif eksikliği azalmış Hb sentezi ve  $\alpha$  ve  $\alpha$ -olmayan zincir üretimi arasında dengesizlik ile sonuçlanır (22).

Hastalığın klinik şiddeti, alfa( $\alpha$ ) zinciri ile  $\alpha$  dışı globin oranına ( $\alpha$ /non- $\alpha$ ) bağlıdır. Beta eksikliği nedeniyle eşlenmemiş fazla alfa globin subünitleri birikerek çöker ve hemolitik olaylara neden olur. Alfa zincirlerinin oksijen taşıma yeteneği olmadığı gibi solubiliteleri azdır. Hücrede çökerek yarattığı agregatlar, eritrosit membran ve organellerinde harabiyete ve erken hücre yıkımına neden olmaktadır (23).

İnklüzyon cisimleri membrandan iyon geçişini bozarak eritrositin apoptozuna neden olurlar. Bu olaylar, hem eritrositlerde hemolize hem de kemik iliğinde inefektif eritropoeze neden olarak anemiye yol açmaktadır. Kronik anemi eritropoietin sentezini artırarak kemik iliğinde inefektif eritropoezi daha çok artırmakta ve dolayısıyla meduller aralık genişlemektedir. Kemik iliğinde artmış yapım sonucunda kemik iliği mesafesi artar ve iskelet değişiklikleri olur. Ayrıca inefektif eritropoezin suprese ettiği hepsidin sentezi nedeniyle artmış gastrointestinal demir absorpsiyonu ve eritrosit transfüzyonlarıyla kazanılan aşırı demir, dokularda birikerek, hücre membranında lipid peroksidasyonu yapar ve serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile doku ve organ hasarları ve bunlarla ilişkili hastalık komplikasyonlarına neden olur (Şekil 1) (23).

Şekil 1 Beta Talasemi Patofizyolojisi



## Talasemide Tedavi

### Transfüzyon Tedavisi Ve Prensipleri

Talaseminin ilk tanımlandığı 1925 yılından 1960 lı yıllara kadar transfüzyon yapılmadığı için hastalar kaybediliyordu (30) 1960'lı yıllardan sonra talasemi tedavisindeki en can alıcı nokta olan düzenli kan transfüzyonunun yapılması ile birlikte talasemi majorlu hastaların yaşam süreleri uzamaya ve yaşam kalitesi artmaya başlamıştır (31).

1970 li yıllarda transfüzyon öncesi Hb değeri 9.5–10 gr/dl tutularak hipertransfüzyon rejimleri uygulanırken, 1980 li yıllarda transfüzyon öncesi Hb değeri 11.5 gr/dl, Hct %35 düzeyinde tutulan süpertransfüzyon rejimleri uygulanmaya başlandı (32). Pretransfüzyonel hemoglobinin 9.5-10 gr/dl dolayında tutulmasının, optimum doku oksijenizasyonu sağladığı ve kemik iliği ekspansiyonunu kontrol altında tutabildiğini gösteren çalışmalar ile günümüzde bu hedefi sağlayan 3-4 hafta aralarla düzenli eritrosit süspansiyonu uygulamaları benimsendi (27).



### **Talasemi majorde demir birikimi ve demir şelasyon hedefleri:**

Talasemili hastalarda kronik kan transfüzyonu ve artmış intestinal demir emilimine bağlı olarak oluşan demir yükü en önemli klinik problemlerin başında gelir. Demir birikiminin, kemik iliği hiperaktivitesi sonucu, gastrointestinal demir emiliminin artışı ile ilişkili olduğu Talasemi İntermedia olgularında, Talasemi Major olgularına göre demir daha yavaş birikime uğrar (33). Talasemi majörde ise yaşamın ilk yıllarından itibaren düzenli transfüzyon programı ile bir yıl düzenli trasfüzyon sonrasında makrofaj ve hepatositlerin depolama kapasitesi dolar ve serum transferininin demir depolama kapasitesi de aşılır. Transferine bağlı olmayan serbest demir plazma da görülür. Serbest plazma demiri transferrine bağımlı olmaksızın doğrudan dokulara invaze olarak ve serbest radikal oluşumuna ve membran lipidleri ve proteinleri için oksidatif hasar ile hücre ve dokulara toksik etki gösterir(34-35).

Geleneksel olarak şelasyon tedavisi, 10-20 kez transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin seviyeleri 1000 µg/L düzeyine ulaşınca başlatılır. Demir şelasyon tedavisinin amacı, demir yükünü, toksik etkisinin olmadığı, güvenli doku demir seviyelerinde sürdürmek ve organizmayı demir toksisitesinden korumaktır (42). Demir şelasyon tedavisinde, karaciğer demir yoğunluğunun (KDY) 3-7 mg demir/ gram kuru ağırlık, serum ferritininin 500-1000 ug/l olacak şekilde korunmasının demirin ekstrahepatik dağılımının önleneceği varsayılır. Ancak demir birikimi güvenli seviyenin üzerine yükselirse, demir şelasyon tedavisinin amacı, olabildiğince hızla demir birikimini güvenli seviyelere geri döndürmek ve bu arada oluşabilecek demir toksisitesinden dokuları korumaktır (43).

### **Demir şelasyonunun monitorizasyonu:**

Demir şelasyon hedeflerinin sürdürülmesinde, vücut demir birikiminin düzenli monitorizasyonu kritik öneme sahiptir.

Vücut demirinin büyük bölümü karaciğerde depolanmaktadır. Talasemi majorlu olgularda kök hücre nakli sonrasında yapılan kantitatif flebotomi çalışmaları, KDY'nun vücut demir depolarını doğrulukla gösterdiğini ortaya koymuştur(36). Normal KDY değerleri 1,8 mg demir/g kuru karaciğer ağırlığı kadardır. Klinik çalışmalar, KDY 7 mg/g altında olduğu herediter hemakromotoz olgularında, demir birikimi ile ilişkili morbidite ve mortalite izlenmediğini, KDY 7-15 mg/g düzeylerinin endokrin disfonksiyonlar ve >15 mg/g düzeylerinin ise kardiyak hastalık ve erken ölüm riski oluşturduğunu göstermiştir(37).Karaciğer biyopsisi

ile karaciğer dokusunda biyokimyasal yöntemle KDY'nun saptanması, kantitatif, hassas ve spesifik bir gösterge olmakla beraber invaziv bir yöntemdir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG R2 veya T2) ile karaciğer demir yükünü 15mg demir/g karaciğer kuru ağırlığına kadar >%85 sensitivite ve >%92 spesifiteyle saptamak mümkündür (45). Bu yüzden, karaciğer demirini doğrulukla ölçen non- invaziv bir yöntem olduğu kabul edilir. Her ne kadar, Super-conducting Quantum Interference Device (SQUID), karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, non-invaziv bir teknik olarak kabul edilmekteyse de pahalı bir teknolojidir ve yaygın klinik kullanıma uygun değildir.

Serum ferritini karaciğer demiri ile iyi korelasyon gösterir ve vücut demir yükünün izleminde güvenilir bir belirteç olarak kabul edilir. Ancak inflamasyonda akut faz reaktanı gibi hareket ederek demir yükünden bağımsız olarak yükselmekte, yüksek demir yükü (serum ferritin > 4000 ug/L) varlığında, hasarlı karaciğer dokusundan salınarak, vücut demir değişiminden bağımsız olarak dalgalanmakta ve askorbat (C vitamini) eksikliğinde vücut demir düzeyine göre beklenenin altında kalabilmektedir. Bununla birlikte, serum ferritinin 1-3 ay aralarla düzenli monitorizasyonunda gösterdiği eğilim, genellikle vücut demir değişimleri için fikir verebilmektedir. Bu nedenle serum ferritin, demir yükünün monitorizasyonunda, non-invaziv, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir gösterge kabul edilir (36-38-39).

### **Kardiyak demir birikimi**

Demir birikimi ile ilişkili kalp yetmezliği talasemi major hastalarında en sık ölüm nedenidir. Bu yüzden myokardial demir birikimini ölçen non-invaziv teknikler, kardiyak riski belirlemede yardımcı olabilir. Kardiyak MRG (T2\*), kardiyak demir birikiminin ölçümünde 2000'li yılların başından beri kullanılmaya başlanmıştır. MRG (T2\*) değerinin 20 milisaniye üzerinde bulunması, kalpte normal demir birikimini tanımlarken, 14–20 milisaniye değerleri hafif, 8-14 milisaniye orta şiddette ve <8 milisaniye şiddetli demir yüküne karşılık gelmektedir. Bir çalışmada, kalp MRG (T2\*)10 ms altındaki bir grupta, 1 yıl içinde kardiyak hastalık gelişme riski artmakta ve <6 ms olanlarda bu riskin %50'e ulaşabildiği bildirilmiştir (Kirk P, et al. J Cardiovasc Magn Reson. 2009;11 Suppl 1:O2). Nitekim kalp yetmezliği bulunan talasemik olguların çoğunda (%89'unda), kalp MRG (T2\*)şiddetli demir birikimine işaret etmektedir. Buna karşın, karaciğer ve kalp demir birikimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bazı olgularda ise karaciğer demir yoğunluğu düşük iken şiddetli kardiyak demir birikimi gözlenmiştir. Serum ferritin ve karaciğer demir yoğunluğu ile kalp demir birikimi arasında da

anamlı bir ilişki saptanmamıştır (46). Tüm bu bulgular, serum ferritin seviyelerinin yanısıra, yılda 1 (en fazla 2) kez karaciğer ve 10 yaş üzerinde yılda 1 (en fazla 2 kez) kalp demir yoğunluğu izleminin, demir şelasyon sağaltımının yönetiminde, demir yükünü güvenli optimum seviyelerde korumak için nerede mümkünse kullanılmasını desteklemektedir (47) .

**Talasemi majörün komplikasyonları:**

Talasemi Majördeki komplikasyonların ana sebebi olarak yetersiz tedavi, demir birikimi veya transfüzyonlar sorumlu tutulmaktadır (24).

**Hematolojik komplikasyonlar:** Talasemide kan transfüzyonunda asıl amaç anemiye önlemek ve yeterli Hb düzeyi ile inefektif eritropoezi önlemektir. İnektif hematopoez sonucu oluşan defektif kan hücrelerini ve yabancı partikülleri temizlemek için filtre görevini üstlenen organ dalaktır. Anormal eritrositlerin retiküloendotelyal sisteme maruziyeti sonucunda dalak Talasemi Majörde giderek büyür. Splenomegali sonucunda batın hassasiyeti, anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişebilir.Hipersplenizm genellikle erken ve düzenli kan transfüzyonu yapılanlarda engellenebilir ve hastaların çoğu splenektomi gerektirmeden adolesan döneme ulaşır (48).

Yapılan çalışmalar talasemik hastalarda kronik bir hiperkoagülopatinin varlığını göstermektedir. Bu koagülopatiyeye eritrosit membran özellikleri, pıhtılaşma faktörleri ve bunların antagonistleri ile trombositlerin çeşitli anormallikler neden olmaktadır. Birçok hastada venöz tromboemboli, pulmoner emboli, rekürren arteriyel oklüzyon ve iskemik ataklar saptanmıştır (49).

**Kardiyak komplikasyonlar:** Talasemi majörlü olgular çoklu kan transfüzyonuna bağlı demir yükü kardiyak morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Ancak transfüzyona bağlı enfeksiyon ve şelasyonda uygulanan ajanlara bağlı olarak ciddi kardiyak etkilenme oluşmaktadır (50).

Bu nedenle ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği gelmektedir (51).

Beta Talasemi Majorlu hastalarda artmış demir emilimi vardır. Demir myosit gibi hücrelerde ferritin,hemosiderin ve serbest labil hücrese demir olarak depolanır.Bu üç form arasında geçiş vardır.Şelasyon öncelikle,en toksik form olan labil demiri uzaklaştırır.Labil hücrese demir serbest radikal oluşumunu arttırır ve sonuçta hücrese yıkıma yol açan membran

lipidleri ve proteinleri için peroksidatif hasar oluşur. Bunun sonucunda konjestif kalp yetmezliği gelişir.

Aşırı demirin yol açtığı kardiyak komplikasyonlar perikardit, aritmiler ve myokard yetersizliğidir. Daha az kan transfüzyonu yapılan hastalarda demir birikimine bağlı kardiyak komplikasyonlar beklenmezken, anemiye bağlı olarak ortaya çıkan hipoksiye ikincil değişiklikler gözlenmektedir. Bunlar arasında artmış sol ventrikül kasılması, yüksek kardiyak atım hacmi, sol ventrikül hipertrofisi, venriküllerde genişleme ve konjestif kalp yetmezliği bulguları yer almaktadır.

Kardiyak tutulumun derecesi lif başına biriken demir miktarına ve tutulan lif sayısına bağlıdır. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibrozise yol açmaktadır. Talaseminin kardiyolojik komplikasyonları aneminin ve demir yüklenmesinin etkileriyle kısıtlı değildir. Talasemili hastaların bazıları miyokardite ve kronik pulmoner hipertansiyona bağlı sağ kalp yüklenmesine eğilimlidir.

Genellikle diğer organlarda belirgin demir birikimi olmadan kalbe ait klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır (52).

**Hepatik komplikasyonlar:** Talasemi majörde hepatik etkilenme morbidite ve mortalitenin yaygın sebeplerinden birisidir. Karaciğer hastalığı oluşumunda transfüzyona bağlı artmış demir yükü, demir emilim miktarında artış ve viral hepatitler yer alır. Demir hepatositlerde hasara neden olarak karaciğerde fibrozis ve siroza neden olur. Demir, viral hepatitlerin etkisini arttırabilir ve alkol gibi diğer faktörler karaciğer hasarının oluşumunda arttırıcı etkiye sahip olabilir. Karaciğer biyopsisi, vücut demir depolarının ölçümü ve karaciğer hasarının saptanması bakımından değerli bilgi verir. Karaciğer fibrozisi çocukluk çağında gelişir ve yaşamın ikinci dekadında aşikâr siroza ilerler.

Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) esas olarak hematojen yolla bulaştığı için, transfüzyon bağımlı talasemi majörlü hastalar risk altındadır. Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonlarının HBV ve HCV açısından taranması, tanı anında hastaların HBV'ye karşı aşılınmaları prognoz açısından önem taşımaktadır (53).

**Kemik hastalığı:** Talasemi Majörlü hastalarda osteopeni ve osteoporoz önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hemogloblin seviyeleri normale getirilmesine uygun yerine koyma ve etkili demir şelasyonuna rağmen bu hastalarda ciddi düzeyde kemik mineral yetersizliği

gelişebilmektedir. Bu hastalarda inefektif eritropoez sonucunda ilerleyici kemik iliği genişlemesi, iskelet değişiklikleri, kemik korteksinin incilmesi ve osteoporoz gelişmektedir. En erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarp, metatars ve falankslarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü oluşur. En belirgin değişiklikler kafa ve yüz kemiklerinde oluşur. Maksiller hipertrofi, dental deformite, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi kaba yüz görünümünü oluşturur.

Osteoporoz ilerleyici bir hastalıktır. Önleme ve erken tanı hastalığın tedavi edilmesinde çok önemlidir. Hastalara D vitamini ve Ca desteği verilmelidir. Bisfosfonatlar kemik yıkımının kuvvetli engelleyicileridir ve postmenapozal osteoporoz tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Bisfosfonatlar talasemi majörlü hastaların osteoporoz tedavisinde de son yıllarda önerilmektedir (54).

**Talasemide endokrin bozukluklar:** Endokrin komplikasyonlar genellikle hastalar 10 yaşını geçtikten sonra ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda en sık ölüm sebepleri kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği iken modern tedaviyle yaşamın daha uzun sürmesi endokrin fonksiyon bozukluğunun önemini arttırmıştır (55).

Talasemi majörlü hastaların % 73,9'unda endokrin anormallikler bildirmişlerdir (56). Kronik anemi, hipoksi ve aşırı demir yükü bu durumun sorumlusu olarak değerlendirilir (57).

**Beta talasemi majörde bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet:** Diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Diyabet sıklığı % 2,3-24 arasında bildirilmektedir (58). Talasemi Majörlü hastalarda glukoz intoleransının sebebi pankreasın adacık hücrelerinde demir depolanmasına bağlı insülin eksikliği (beta hücre hasarı) nedeni ile olur. Fakat başlıca karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonlar gibi diğer faktörler ile etkilenebilmektedir (59).

Diğer taraftan talasemide periferik insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Periferik insülin direncinde glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır (60).

**Hipotiroidi:** Tiroid bezi ve hipofiz-tiroid aksına ait bozukluklar talasemi majörlü hastaların klinik izleminde karşılaşılabilecek endokrin komplikasyonlardandır. Özellikle yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir (61).

**Hipoparatiroidi:** Talasemi Majörlü hastalarda paratiroid bezlerine ait komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır. Her ne kadar semptomatik paratiroid hastalığı nadir olsa da özellikle 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır (62).

**Adrenal yetmezlik:** Talasemik hastalarda adrenal bezde demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülozadadır. Ancak, ileri yaşlarda zona fasikülatada da birikme olabilmektedir. (63)

Yaş ilerledikçe uyarılara glukokortikoid yanıtları azalabilir. Bunun yanı sıra gerek bazal gerekse kortikotropin hormon uyarısına dehidroepiandrosteron sülfat yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu engelleyebilecektir (64).

**Cinsel gelişmede gecikme:** Gecikmiş puberte ya da puberte yokluğu Talasemi Majörde en yaygın endokrin bozukluktur. Yapılan çalışmada hastalarda hipogonadizm oranı % 42 olarak bulunmuştur. Türkiye'den Aydınok ve arkadaşları gonadal fonksiyon bozukluğu prevalansını %47 olarak bildirmiştir (52). Puberte yetmezliği ya da puberte durması kız ve erkek hastaların % 50'sinde oluşmaktadır. İkincil amenore kız hastaların % 23'ünde puberte durması erkeklerin % 16'sında ve kızların % 13'ünde adet düzensizliği kızların % 13'ünde bildirilmiştir.

Olguların büyük kısmında defekt hipotalamus-hipofiz aksında olmaktadır. Şelasyon tedavisinin erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir. Tedavi imkanlarının iyileşmesi sonucunda talasemi hastalarının ömrünün uzaması, hipotalamopitüiter aksın korunmasını daha önemli hale getirmiştir. Bunun için de fertilitate başarılı olmuştur (54).

**Talasemi majörde büyüme geriliği:** İyi tedavi edilmeyen talasemili hastalarda büyüme geriliği kaçınılmaz bir bulgu olmaktadır. Günümüzde uygulanan modern tedavi yöntemleri ile hastaların normal büyüme eğrilerinden sapmaları 9-10 yaşından sonra başlamakta ve pubertal yaşlara gelindiğinde iyice belirginleşmektedir. Talasemi Majör hastalarında boy kısalığının sebepleri karışık olup bunlar arasında birçok faktör bulunmaktadır.

**İnfeksiyonlar:** Talasemili hastalarda mortalitenin en önemli nedeni kardiyak sorunlardır. Ancak mortalitenin ikinci ve morbiditenin ise en önemli nedeni enfeksiyonlardır (%12-13). Talasemide enfeksiyon nedenleri:

1. Transfüzyon ile olan bulaş

2.Splenektomi sonrası dalak fonksiyonlarının yerine getirilememesine bağlı

3.Demir birikimine bağlı ortaya çıkan immun sistem defekti

4.Demir şelatörlerinin kullanımına bağlı olarak gelişen agranülositoz

Transfüzyon ile bulaşan enfeksiyöz etkenler; bakteriler,virüsler,parazitler,mantarlar ve prionlar olarak sınıflandırılabilir.En fazla sorun oluşturan mikroorganizmalar virüslerdir.Talasemik çocuklarda en ciddi infeksiyonlar pnömoni, perikardit,menenjit,peritonit ve osteomyelittir.Pnömoni ve septiseminin splenektomiye eşlik ettiği ve yeterli ortalama hemoglobin düzeyini sürdüren hastalarda bu infeksiyonların görülmediği gösterilmiştir.Koruyucu penisilin ve aşılama pnömokok, meningokok ve Hemophilus influenzae görülme sıklığını azaltmıştır.Donörlerin HIV açısından dikkatli taraması yapılmadıkça kan transfüzyonu yapılan talasemi majörlü hastalarda HIV infeksiyonu görülme sıklığı artacaktır (65).

Son yıllarda talasemili hastalarda T ve B lenfositler, immunoglobulin üretimi, nötrofil, makrofaj ve kompleman sisteminde yapısal ve sayısal olarak bozukluk geliştiği gösterilmiştir (45).

**Diğer komplikasyonlar:** Beta talasemide E vitamini eksikliği uzun süredir bilinmektedir. Düşük vitamin E düzeyleri emilim ya da metabolizmadaki primer noksanlıktan ziyade E vitamininin antioksidan olarak tüketildiğini göstermektedir. Talasemik hastaların serum magnezyum ve çinko düzeyleri düşük bulunmuştur. Belirgin düşük magnezyum düzeyleri kalp fonksiyonları üzerinde olumsuz etki yapabilir.

Çinko eksikliği büyüme geriliğini arttırabilmektedir. Hiperpigmentasyon ve bacak ülserleri talasemik hastalarda görülebilmektedir.

Akciğerlerde demir depolanması pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül genişlemesi ve kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Küçük hava yolu tıkanılığı, aşırı havalanma, hipoksemi gibi bir takım işlevsel anormallikler bildirilmiştir.

Talaseminin nöromusküler komplikasyonları yaygın değildir. Bu komplikasyon şiddetli iskelet bulgularına eşlik edebilir. Sensoryonöral işitme kaybı yetersiz kan transfüzyonu yapılan talasemik hastalarda gözlenmiştir. Yetersiz transfüzyon yapılan beta talasemik hastalarda kemik iliğinde eritrositlerin hızlı yıkımı nedeniyle hiperürisemi oluşur. İkincil gut ve gut artropatisi bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar iyi transfüzyon yapılan hastalarda nadir görülür.

Yapılan çalışmalarda kronik hastalığı olan çocuklardakine benzer davranış, kişilik bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar ortaya konmuştur. Psikolojik destek tedavisi yararlı görünmektedir.

### Demir Şelatörleri ve Klinik Kullanımı

Demir şelatörlerinin özellikleri: Halen üç şelatör taransfüzyonel demir birikimini önlemek ve azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Deferoksamin (DFO) 1980 lardan itibaren standart tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır ve 1999 da Avrupa birliğinden talasemi majör hastalarının tedavisinde oral DFP kullanımı onaylayana kadar tek onaylı şelatör olmaya devam etmiştir. Deferipron (DFP), 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır (66).Deferasrioks (DFX) oral demir şelatörü olarak 2 yaşından büyük çocuklarda ilk basamak tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır (67).

**Tablo 2. Demir şelatörlerinin özellikleri**

Şelatör	Deferoksamin	Deferipron	Deferasrioks
Şelatör demir bağlama	Hexadentate (1:1)	Bidentate (3:1)	Tridentate (2:1)
MW, hidro/lipofilik	559, hidrofilik	139, lipofilik	373, lipofilik
Doz	20-60 mg/kg/ gün	75-100 mg/kg/gün	10-40 mg/kg/ gün
Kullanım	s.c., i.v. 8-12 saat, haftada 5 gün	oral, 3x1	oral, 1x1
Yarı Ömür	20-30 dk	2-3 saat	8-16 saat
Atılımı	Üriner, fekal	Üriner	Fekal
Labil plazma demirine etkisi	var	var	var
Karaciğer demirine etkisi	evet	Az etkili	evet
Labil plazma havuzuna erişim	yavaş	hızlı	hızlı
Kardiak demir atılımına etkisi	24 saatlik infüzyon ile etkili	Standart DFO dan daha yüksek	DFO kadar etkili



## Splenektomi

Hipersplenizm bulguları geliştiğinde yapılan splenektomi transfüzyon ihtiyacını ve dolayısıyla hemokromatozisi azaltır ve genellikle hipersplenizme bağlı transfüzyon ihtiyacı arttığında adolesanlarda uygulanır (68).

Splenektomide amaç Talasemi Major 'de etkin transfüzyon rejimi, splenomegali ve hipersplenizm gelişimini geciktirmektedir. Böylece splenektomi yaşamın 2. dekadı ve hatta sonrasına ertelenebilmektedir. Postsplenektomi enfeksiyon riski nedeniyle 5 yaş öncesinde splenektomi yapılmamalıdır. Splenektomi kararı transfüzyon öncesi hemoglobin seviyelerini 9-9,5 g/dl seviyelerinde sürdürmek için gerekli eritrosit süspansiyonu tüketimi 200-250 ml/kg/yılı aştığında verilir. Yıllık kan tüketim hızındaki artışın hipersplenizm lehine değerlendirilebilmesi için, geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR) ve eritrosit süspansiyonu düşük Hb içeriği olasılıkları dışlanmalıdır (69).

Splenektomi endikasyonları şunlardır (70):

1. Kan transfüzyon ihtiyacının ilk ihtiyaca göre %50 ya da daha fazla artması,
2. Yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacının 250ml/kg/yıl üzerinde olması
3. Ağır lökopeni ve/veya trombositopeni olmasıdır. Splenektomili talasemik hastalarda enfeksiyon, posttravmatik splenektomi olgularına göre daha yüksek mortaliteye sahiptir (%5.1 vs %1.1) (35). Sepsisten en sıklıkla kapsüllü bakteriler(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza ve Neisseria meningitides*) sorumludur. Hastalar splenektomiden en az 15 gün önce polivalan pnömokok aşısı, Haemophilus influenza type B, meningokok ve influenza aşılı ile aşılanmalıdır. Pnömomokok aşısı 10 yaş altı olgularda 3 yılda ve 10 yaş üstü olgularda 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Splenektomi sonrası en az 2 yıl ve 16 yaşına kadar penisilin veya amoksisilin veya eritromisin ile antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Ateşli durumda erken antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Nedeni bilinmeyen yüksek ateşte parenteral ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır (71)

Splenektomili olguların % 75'de genellikle ılımlı, semptomsuz trombositoz izlenir. Splenektomili hastalarda, pulmoner emboli, portal ven trombozu ve derin ven trombozu gibi trombotik olaylar siktir. Splenektomi sonrası  $1000 \times 10^3/L$  üzerinde trombositoz olgularında düşük doz aspirin (100 mg/gün) kullanılması önerilir (71).

## 5. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Ege (28.05.2013 tarih ve 13-5.1/34 karar no) ve Sağlık Bakanlığı İlaç Araştırmaları Etik Kurulu (09.07.2013 tarih ve 26247029-514-04-01 sayı) onayları alındı.

### ***Hasta ve Kontrol Grubu:***

Çalışmaya 10 yaş ve üzeri 22 talasemi major'lu hasta dahil edildi. Hastalar yılda  $\geq 8$  kez eritrosit süspansiyonu gereksinimi bulunan, düzenli demir şelasyon programında olan ve son 1 yıl içinde C vitamin supplementasyonu almayan olgulardı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)  $< 57$  ve/veya kardiyak aritmisi ve/veya şiddetli kalp demir birikimi ( $T2^* < 6$  ms) olanlar, kalp ritim bozukluğu nedeniyle, anti-aritmik tedavi altında olanlar, ALT veya AST (karaciğer demiri  $< 10$  mg/g kuru karaciğer iken) normalin üst sınırının 5 katından yüksek olanlar, serum kreatinin normalin üst sınırından yüksek olanlar, kronik viral hepatit nedeniyle antiviral tedavi almakta olanlar, malabzorbsiyonu olanlar, MRI çekimi için klostrorofi vb engeli olanlar, böbrek taşı öyküsü bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kronik enfeksiyon, enflamasyon veya malignitesi, bilinen bir organ yetmezliği (karaciğer, böbrek, kalp gibi), malabzorbsiyon ve büyüme-gelişme geriliği bulunmayan, son 1 yıldır C vitamin supplementasyonu almayan toplam 23 olgu sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu.

Hasta ve kontrol grubu bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak çalışmaya dahil edildiler. Çalışma 'Helsinki Bildirgesi' ve Türkiye yasaları ve yönetmelikleri ile tam bir uyum içinde 'İyi Klinik Uygulamalar' ilkelerine tam olarak bağlı kalınarak gerçekleştirildi.

### ***Yöntemler:***

Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan tüm hastalar çalışma süresince, önceden almakta oldukları, düzenli kan transfüzyon programlarını ve kullanmakta oldukları demir şelatörünün, vücut demir yüküyle ilişkili olarak standart önerilen dozlarını almaya devam ettiler.

Paralel grup, açık etiketli, kontrollü, ileriye dönük bir yıllık çalışma olarak tasarlanan bu çalışmada, bazal incelemeleri izleyerek hastalar 2 kola randomize edildiler. Bir gruba (Grup 1) demir şelasyonu yanı sıra C vitamini 250 mg/gün oral yolla tek dozda verildi, diğer grup (Grup 2) sadece demir şelatörünü almaya devam etti. Hastaların tamamı demir şelatörü olarak DFX kullanmaktaydı. C vitamini koluna randomize edilen olguların, C vitamini supplementasyonunu sabahları DFX dozu ile beraber almaları istendi. Hastaların çalışma süresince her vizitlerinde

DFX şelasyonu ve C vitamin koluna randomize olan hastalarda C vitamin suplemantasyonuna uyumları soruldu ve bildirimleri temelinde DFX ve C vitamin dozlarını almadıkları gün sayısı kaydedildi.

Tüm hastaların çalışma süresince her transfüzyon öncesinde, fizik bakı ve biyokimyasal incelemeleri (hemogram, serum ferritin, demir ve total demir bağlama kapasitesi, ALT, AST, üre, kreatinin, spot idrar protein: kreatinin) yapıldı, aldıkları transfüzyon volümü ve tedaviye uyumları değerlendirildi.

Tüm hastaların bazal ve çalışma sonunda plazma ve lenfosit C vitamin düzeyleri ölçüldü. Ancak araştırmacılar ve hastalar, bazal C vitamin statüleri hakkında çalışma sonuna kadar bilgi sahibi olmadılar. Sağlıklı grupta ise sadece bir kereye mahsus olmak üzere serum ve lenfosit askorbat düzeyleri saptandı.

#### ***Plazma Vitamin C Ölçümü:***

Olgulardan ve kontrol grubundan, Amerikan Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Kılavuzu dikkate alınarak uygulanan antekübital venöz örnekleme ile lityum heparinli 2 mL kan örneği alındı. Alınan lityum heparinli kan örnekleri, soğuk zincir kuralına uyularak Biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı ve bekletilmeden 2000 g'de +4°C'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı.

Vitamin C oksidasyonunu engellemek için, elde edilen plazma çöktürme reaktifi eklenerek, 10000 g'de +4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar çalışma gününe kadar -20°C 'de saklandı. Dondurulmuş süpernatantlar çalışma gününde çözüldü ve tek bir dondurma-eritme döngüsüne tabi tutuldu. Plazma vitamin C ölçümleri örnek alındıktan sonraki 1 ay içerisinde Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile ölçüldü (*HPLC: Shimadzu marka LC-20 AT model, Japonya; C vitamini kiti: ImmuChrom GmbH, Almanya*).

Hastaların bazal, 6.ay ve çalışma sonunda magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile, karaciğer demir yoğunluğu (R2 MRG) ve kalp demir birikimi (T2\* MRG) ölçüldü.

#### ***Kalp (T2\* MRG) ve Karaciğer (R2 MRG) ile Demir Birikiminin Ölçülmesi:***

Sekanslar, 1.5T MRG (Siemens, Symphony, Erlangen, Almanya) kullanılarak elde edildi ve aynı radyolog tarafından analiz edildi.

Kalp T2\* MRG incelemesi kardiyak tetiklemeli tek soluk tutmada çoklu-eko teknik kullanılarak, gradient eko yöntemiyle gerçekleştirildi. İnceleme parametreleri, FOV:400 mm, TR:135, TE: 2.6–22.3 (8 eko zamanında), kesit kalınlığı: 10 mm, flip angle:20 'dir. Analiz için interventriküler septumdaki seçilen bölgelerdeki sinyal yoğunluğu CMR tools (Cardiovascular Imaging Solutions, London, UK) T2\* analiz programı kullanılarak hesaplandı.

Karaciğer R2 MRG sekansları 6 ekolu, turbo spin-eko yöntemi kullanılarak elde edildi. İnceleme sırasında kullanılan parametreler TR: 300ms, TE: 3.8–18 (6 eko zamanında), kesit kalınlığı 10 mm kullanılarak ölçüldü.

Kalp T2\*>20 ms, normal kardiyak demir birikimi olarak yorumlandı. Kalp T2\* 14–20 ms hafif, 10–14 ms orta ve <10 ms şiddetli demir birikimi olarak değerlendirildi (72). KDY, mg demir/g kuru karaciğer ağırlığı olarak hesaplandı. Talasemi major hastalarında, 1.2–3.0 mg/g normal, 3.0–7.0 mg/g ideal, >7.0–15.0 mg /g orta şiddette ve >15 mg/g şiddetli karaciğer demir birikimi olarak yorumlandı (73).

Tüm hastalardan randomizasyon öncesi (transfüzyon günlerinden hemen önce) sabah DFX dozunu almamaları istendi ve o gün (son DFX dozundan 24 saat sonra) DFO 40 mg/kg/gün standart dozu 10 saatlik infüzyon ile uygulandı. DFO uygulanmadan önce hastalardan mesanelerini boşaltmaları istendi. DFO infüzyonuna başladıktan sonra 24 saat süresince idrarları toplanarak DFO ile üriner demir atılımı ölçüldü.

Randomizasyon sonrası, C vitamini alan ve almayan grup, bir sonraki transfüzyon günlerine kadar DFX şelasyonunu almayı sürdürdüler. Transfüzyon gününden hemen önce DFO ile bu kez randomize oldukları kol gereği C vitamini ile (DFO infüzyonu ile eşzamanlı verildi) veya C vitamini almaksızın, aynı koşullarda bir kez daha 24 saat idrar toplandı ve üriner demir atılımları ölçüldü. Hastalar üriner demir atılımlarının ölçüldüğü bu 2 gün dışında tüm çalışma süresince DFX şelasyonu aldılar.

### **Üriner Demir Atılımının Ölçümü:**

Olgularda asit üzerine toplanan 24 saatlik idrar örneğinde volüm ölçümü sonrasında alınan örnekler, çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. İdrar demir ölçümü atomik absorpsiyon spektrofotometre (*Schimadzu marka AA-7000 model*) cihazında yapıldı. Sonuçlar mg/ml olarak elde edildi ve 24 saatlik idrar volümü ile çarpılarak günlük üriner demir atılımı

saptandı. Bu değer hastanın ağırlığına bölünerek, 24 saatte mg/kg cinsinden üriner demir atılımı kayıt edildi.

***İstatistik inceleme:***

Tanımlayıcı istatistiksel veriler, ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak bildirildi. İstatistiksel analiz, SPSS Windows için sürüm 16.0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois) kullanılarak yapıldı. Tekrarlanan veriler arasındaki ilişki *student t testi* ile değerlendirildi. Grup içi değerlendirmelerde, örneklem büyüklüğünün yeterli olmadığı hallerde non-parametrik testler (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) kullanıldı. Parametreler arası ilişki, normal olmayan dağılımda Spearman rank ve normal dağılımda Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

### ***Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri***

Çalışma grubunun yaşları ortalama  $23.5 \pm 6.0$  yıl (10-34 yıl) olup 13'ü kız ve 9'u erkek idi. Hastalar 3 ay ila 96 ay arasında değişen geniş bir aralıkta ( $14.7 \pm 19.9$  ay) ilk transfüzyonlarını almışlardı. Transfüzyon süreleri  $20.2 \pm 8.7$  yıl idi. Hastaların tamamı deferasiroks şelasyonunu  $38 \pm 4.5$  mg/kg/gün dozda almaktaydılar ve tamamı bir yıldan daha uzun süreyle DFX şelasyonu kullanmaktaydı. Hastaların 10'u (%45) splenektomiliydi ve splenektomili olmayan hastalarda hipersplenizm bulgusu yoktu. Hastalarda en sık endokrin bozukluk 4 osteopeni ve 5 osteoporoz ile hastaların %41'de saptanan talasemik kemik hastalığıydı. Bunu 8 hastada (%36) hipogonadotropik hipogonadizm, 7'er hastada bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus (%32) ve hipotiroidizm (%32) izliyordu. Bir hasta (%4.5) hipotiroidizm tanısıyla izlenmekteydi. Hastalar HBV için aşıli olup, hiçbirinde kronik HCV enfeksiyonu bulunmamaktaydı. Kontrol grubu 16'ı kız ve 7'i erkek 23 sağlıklı bireyden oluşuyordu ve yaş ortalaması  $24.9 \pm 6.7$  yıl (11-36 yıl) idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cins bakımından istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p=0.5$ ).

### ***Hasta ve kontrol grubu plazma C vitamin düzeyleri***

Çalışma grubu ortalama plazma C vitamin düzeyleri  $2.44 \pm 3.38$  mg/dl iken kontrol grubu C vitamin düzeyleri  $9.60 \pm 4.36$  mg/dl idi. Çalışma grubunun plazma C vitamini düzeylerinin ortalaması, sağlıklı kontrol grubu ortalamasına göre istatistiksel olarak çok anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.000001$ ).

Sağlıklı kontrol grubunda plazma C vitamin düzeyleri bakımından 1.2 mg/dl seviyesinin 3 persantil (-2SD) değerine karşılık geldiği saptandı. Çalışma grubunda 11 olgunun(%50) bazal plazma C vitamini  $>1.2$  mg/dl ( $1.3-13.8$  mg/dl) bulundu. C vitamini statüsü bakımından normal kabul edilen bu hasta grubunun plazma C vitamin düzey ortalaması  $4.39 \pm 3.94$  mg/dl olup, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.002$ ). Plazma C vitamin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu normal alt sınır değerinin altında yer alan 11 talasemi major olgusunun (%50) ise plazma C vitamin ortalaması  $0.48 \pm 0.26$  mg/dl ( $0.1-0.9$  mg/dl) bulundu.

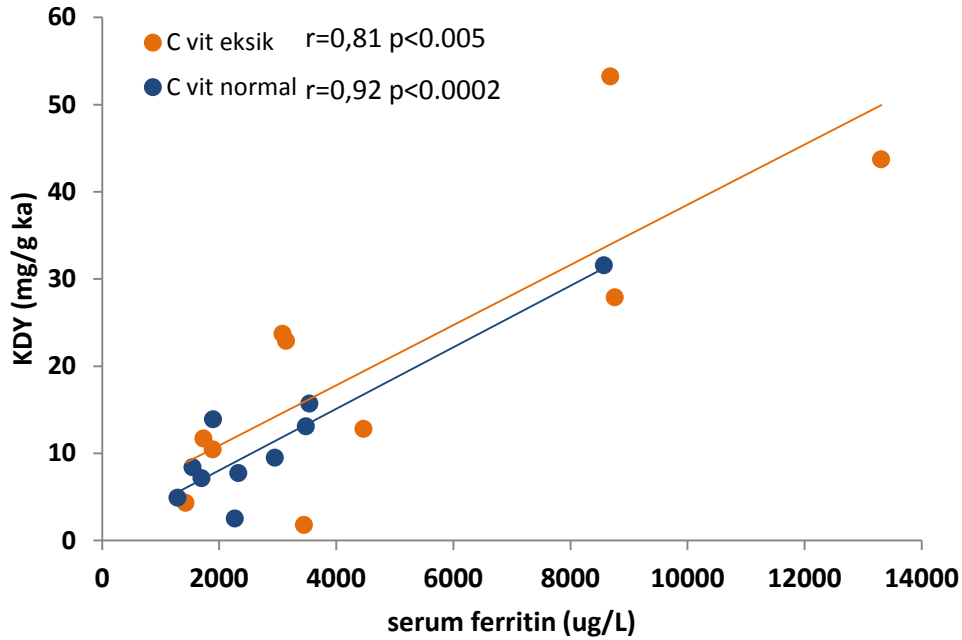
### ***Hastalarda C vitamin statüsünün bazal demir birikim göstergeleri ve DFO ile üriner demir atılımına etkisi:***

Plazma C vitamin düzeyleri normal ve C vitamin eksikliği olduğu değerlendirilen hastalar arasında, demografik özellikler (yaş, cins, transfüzyon başlangıç yaşı ve süresi, transfüzyonel

demir birikim hızı) ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. C vitamin eksikliği olan grubun, serum ferritin değerleri, KDY ve kalp demir birikimleri C vitamin statüsü normal olgulardan daha yüksek olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. C vitamin statüsü normal ve düşük grup arasında DFO ile bazal üriner demir atılımı bakımından da anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 3. Plazma C vitamin statüsüne göre hastaların demografik özellikleri, üriner demir atılımları ve vücut demir statüleri

Bazal veriler	Plazma C vitamin normal (n=11)	Plazma C vitamini eksik (n=11)	p
yaş (yıl)	24.0 ± 7.5	23.0 ± 4.1	0.69
Tx başlangıç yaşı (ay)	11.7± 7.1	18.0 ± 28.2	0.51
Tx süresi (yıl)	23.2 ± 7.2	16.9 ± 9.2	0.10
Tx ile demir birikim hızı (mg/kg/gün)	0.34 ± 0.06	0.31 ± 0.06	0.32
VKİ	20.4 ± 2.9	20.5 ± 2.3	0.96
idrар demir (mg/kg/gün)	0.22 ± 0.17	0.28± 0.14	0.45
serum ferritin (ug/L)	2897 ± 2023	5053 ± 3742	0.11
KDY (mg Fe/g k.a.)	11.4 ± 8.2	21.3 ± 16.8	0.12
Kalp T2* MRI (ms)	22.2 ± 7.5	19.4 ± 10.1	0.48



Figür 1. Hastaların Cvitamin statüsüne göre KDY ve serum ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon

Bazal C vitamini eksik ve normal bulunan olguların KDY ve serum ferritin düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon gözlemlendi. Ancak bu korelasyon C vitamini normal olan grupta, C vitamini eksik grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha güçlüydü.

***C vitamin suplementasyonuna randomize edilen ve edilmeyen hastaların demografik özellikleri, C vitamin düzeyleri ve vücut demir statüleri:***

Bazal plazma C vitamin düzeyleri bilinmeksizin gerçekleştirilen randomizasyonda, C vitamin supplementasyonu almayan ve alan grup arasında, demografik özellikler (yaş, cins, transfüzyon başlangıç yaşı ve süresi, transfüzyonel demir birikim hızı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bazal plazma C vitamin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. C vitamin supplementasyonu almayan grubun , bazal serum ferritin değerleri, KDY ve kalp demir birikimleri, C vitamin alan gruptan daha yüksek olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 4. C vitamin supplementasyonu alan ve almayan grubun demografik özellikleri, plazma C vitamin düzeyleri ve demir statüleri

<b>Bazal veriler</b>	<b>C vitamini almayan (n=11)</b>	<b>C vitamini alan (n=11)</b>	<b>p</b>
yaş (yıl)	23.8 ± 6.0	23.3 ± 6.2*	0.86
Tx başlangıç yaşı (ay)	11.4 ± 7.7	18.3 ± 28.0	0.47
Tx süresi (yıl)	20.9 ± 7.5	19.4 ± 10.1	0.71
Tx ile demir birikim hızı (mg/kg/gün)	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.07	0.89
VKİ	20.3 ± 3.1	20.6 ± 2.0	0.84
Plazma C vitamin (mg/dl)	1.75± 1.9	3.13 ± 4.4	0.36
serum ferritin (ug/L)	5181 ± 3952	2769 ± 1356	0.08
KDY (mg Fe/g k.a.)	20.2 ± 18.1	12.5 ± 6.4	0.23
Kalp T2* MRI (ms)	18.6 ± 9.4	23.4 ± 7.7	0.22

***C vitamin supplementasyonunun DFO ile üriner demir atılımına etkisi:***

DFX veya DFX+C vitamini koluna randomize edilen olguların, bazal plazma vitamin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken, izleyen transfüzyondan hemen önce



elde olunan plazma C vitamin düzeyleri, C vit suplementasyonu alan grupta anlamlı olarak yüksekti (Tablo 3).

Tablo 5. C vitamin suplementasyonu alan ve almayan grupta, bazal ve izleyen transfüzyon öncesi plazma C vitamin düzeylerindeki değişim

plazma C vitamin (mg/dl)	C vitamini almayan grup (n=11)	C vitamini alan grup (n=11)	p
Bazal	1.75 ± 1.89	3.13 ± 4.41	0.35
İzleyen Tx öncesi	0.89 ± 0.70	6.03 ± 5.25	0.006

C vitamin almayan olgu grubunun, DFO şelasyonu ile bazal ve izleyen transfüzyon öncesi 24 saat üriner demir atımları arasında anlamlı fark yoktu. Buna karşın, C vitamin suplementasyonu alan grubun üriner demir atılımı, salt DFO şelasyonu ile bazal üriner demir atılımına göre C vitamini ile beraber uygulanan DFO şelasyonunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (Tablo 4).

Tablo 6. C vitamin suplementasyonunun DFO ile üriner demir atılımı üzerine etkisi

Üriner demir (mg/kg/gün)	C vitamini almayan grup (n=11)		C vitamini alan grup (n=11)	
	DFO	DFO	DFO	DFO+Cvit
	0.30 ± 0.19	0.27 ± 0.13	0.19 ± 0.07	0.28 ± 0.08
p	0.621		0.024	

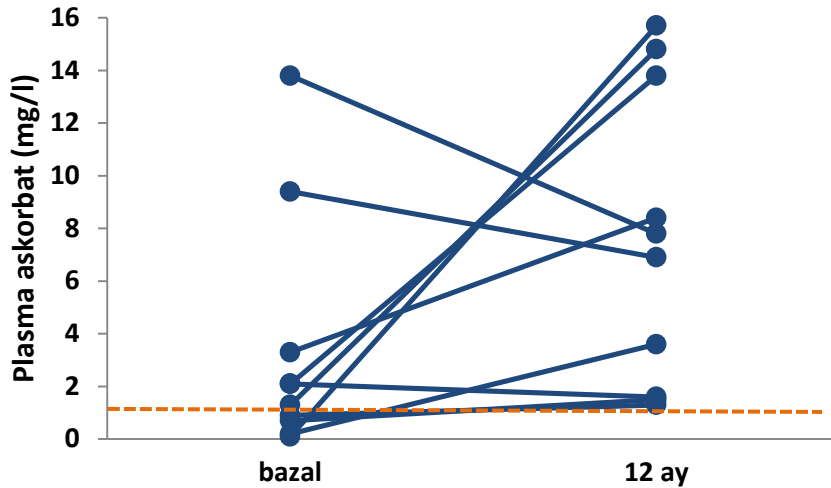
***C vitamin suplementasyonunun plazma C vitamin düzeylerine etkisi:***

C vitamini almayan grupta 1. yıl sonunda plazma C vitamin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Günde 250 mg C vitamin suplementasyonu alan grupta, plazma C vitamin düzeyi artış göstermiş olmakla beraber, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

Tablo 7. C vitamin suplementasyonu alan ve almayan grupta, bazal ve çalışma sonunda plazma C vitamin düzeyleri

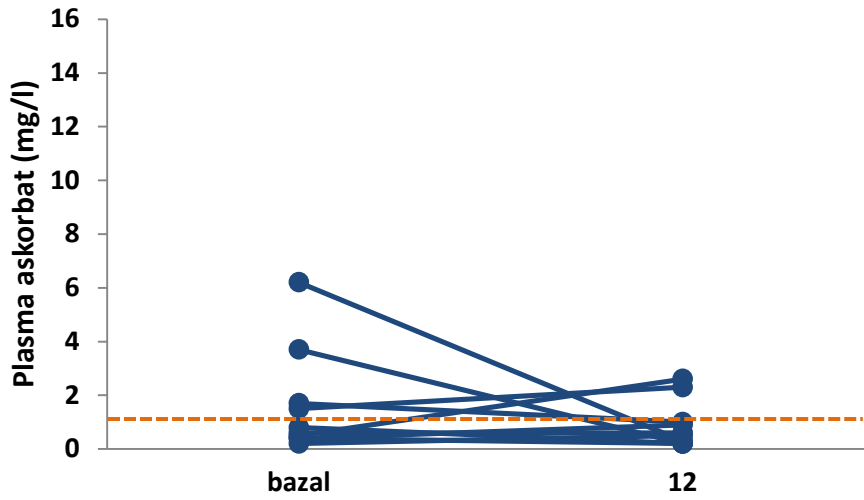
plazma C vitamin (mg/dl)	C vitamini almayan grup (n=11)	C vitamini alan grup (n=11)
Bazal	1.75 ± 1.89	3.13 ± 4.41
12. ay	0.88 ± 0.88	7.54 ± 5.64
p	0.35	0.10

C vitamin suplementasyonu alan gruba randomize olan 11 olgunun 5'inin plazma C vitamin düzeyleri normal alt sınır değerinin altında yer aldı. Bu 5 olgudan çalışmayı tamamlayan 4 olgunun tamamında plazma C vitamin düzeyleri, normal alt sınır değerinin üzerine ulaştı. Bu kolda, bazal C vitamin düzeyleri normal olan olguların hiçbiri C vitamin eksikliği geliştirmede. Sonuç olarak, bu kolda başlangıçta C vitamin statüsü normal kabul edilen olgular grubun %55'ini (6/11) oluştururken, çalışma sonunda %100 (10/10) olgu normal statüye ulaştı. Çalışma sonunda C vitamin alan grup ile kontrol grubu arasında ortalama C vitamin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark kalmadığı görüldü (p=0.32) (Figür 2).



Figür 2. C vitamin suplementasyonu alan grupta bazale göre çalışma sonunda C vitamin düzeylerinin değişimi

C vitamini almayan gruba randomize olan 11 olgunun 6'nın plazma C vitamin düzeyleri normal alt sınır değerinin altında yer aldı. Bu 6 olgunun 5'inin çalışma sonunda halen plazma C vitamin eksikliği sürmekteydi. Bazal plazma C vitamin düzeyleri normal sınırlarda olan 5 olgunun 4'ü çalışmayı tamamladı. Çalışmayı tamamlandığında, bu 4 olgunun 3'ünde plazma C vitamin düzeyleri normalin alt sınır değerinin altındaydı. Sonuç olarak, bu kolda başlangıçta C vitamin statüsü normal bulunan hastaların oranı %45 (6/11) iken çalışma sonunda bu oran %20'e (2/10) gerilemişti. Çalışma sonunda C vitamin almayan grup ile kontrol grubu arasında ortalama C vitamin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak çok anlamlı bir fark görüldü ( $p < 0.0000007$ ) (Figür 3).



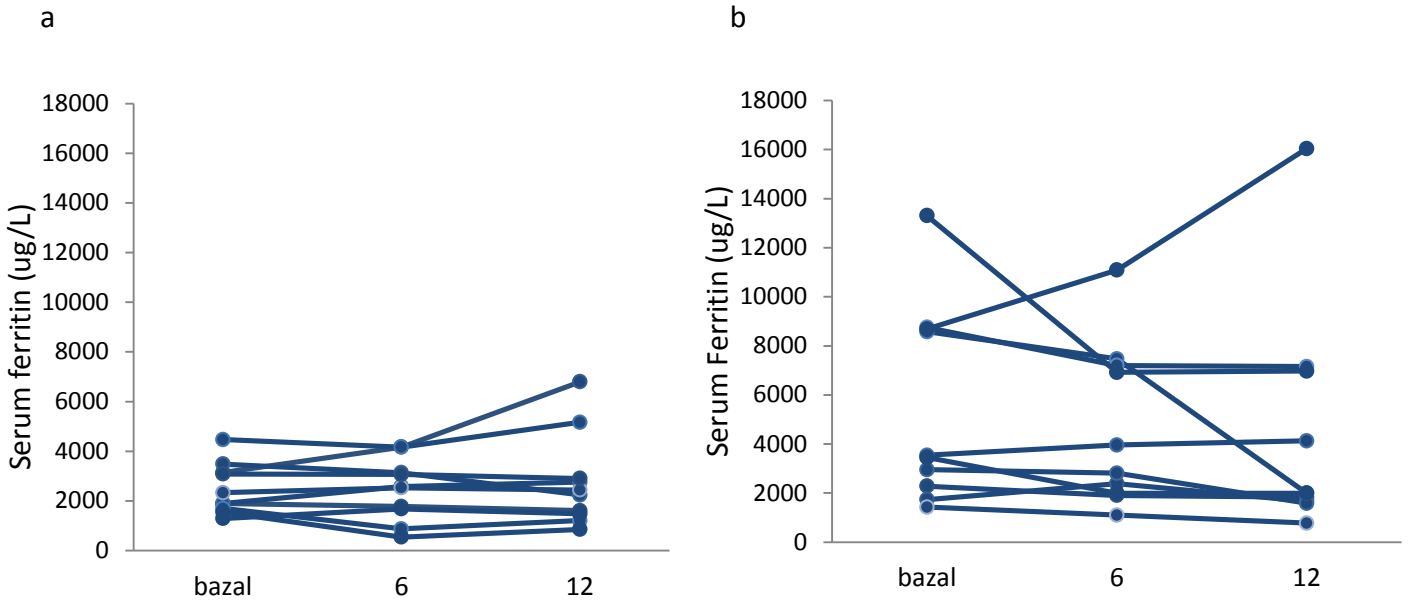
Figür 3. C vitamin suplementasyonu almayan grubun bazale göre çalışma sonunda C vitamin düzeylerinin değişimi

#### ***C vitamin suplementasyonunun vücut demir statüsüne uzun dönem etkisi:***

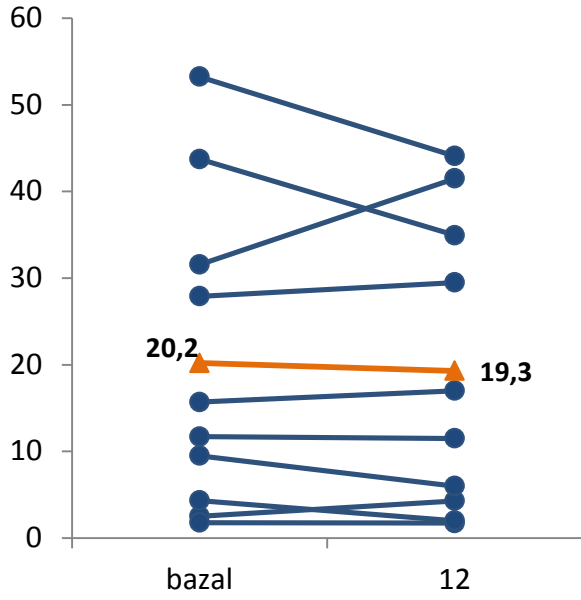
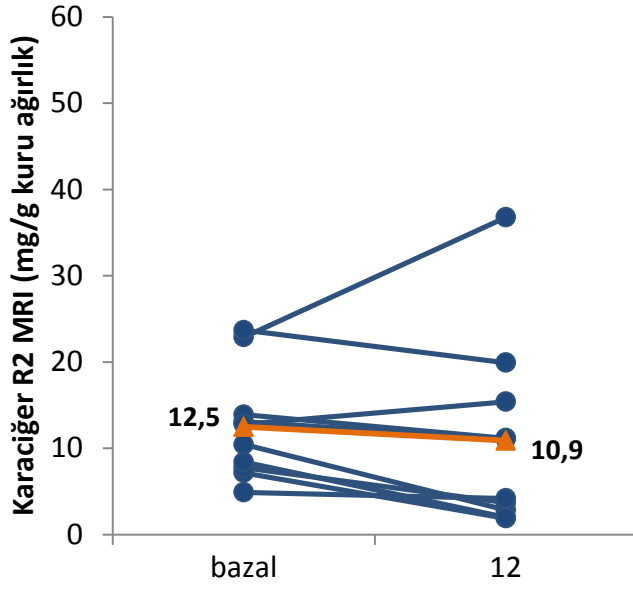
Bir yıl süresince sadece DFX şelasyonu alan ve DFX yanısıra C vitamin suplementasyonu alan grupta yer alan hastaların çalışma sonunda ortalama serum ferritin, karaciğer demir yoğunluğu ve kalp T2\* değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı (Tablo 6, Figür4a,b, Figür 5a,b, Figür 6a,b).

Tablo 8. C vitamini alan ve almayan olgu grubunun demir statüsü göstergeleri bakımından bazal ve çalışma sonu değerlendirmesi

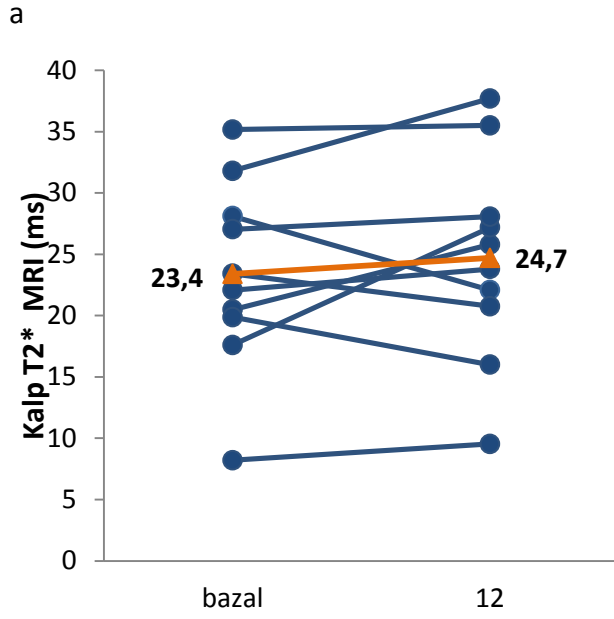
Demir statüsü	<sup>1</sup> C vitamin alan (n=11)		<sup>2</sup> C vitamini almayan (n=11)		<sup>1</sup> p	<sup>2</sup> p
	bazal	12.ay	bazal	12.ay		
serum ferritin (ug/L)	2769±135 6	2774±187 0	5181±3952	4416±4672	0.55	0.41
KDY (mg Fe/g k.a.)	12.5±6.4	10.9±11.0 2	20.2±18.1	19.3±16.8	0.43	0.60
Kalp T2* MRI (ms)	23.4±7.7	24.7±8.4	18.6±9.4	17.4±8.7	0.42	0.30



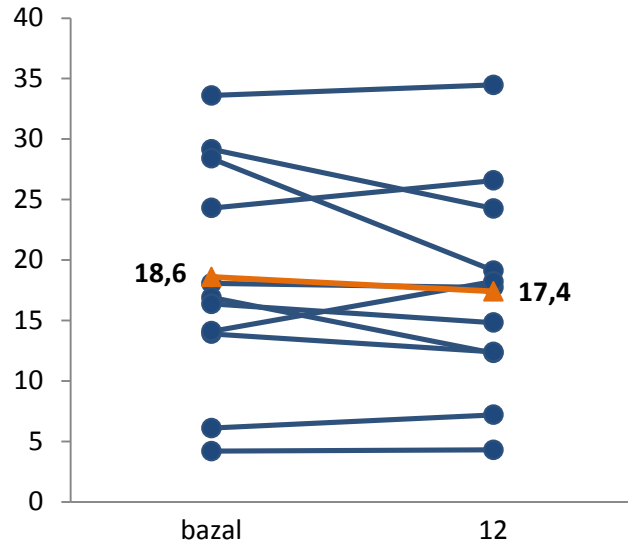
Figür 4a. C vitamin suplementasyonu alan ve 4b. C vitamin almayan hastaların serum ferritin değerlerindeki değişim a b



Figür 5a. C vitamin suplementasyonu alan ve 5b. C vitamin almayan hastaların karaciğer demir yoğunluğu değerlerindeki değişim



b



Figür 6a. C vitamin suplementasyonu alan ve 6b. C vitamin almayan hastaların kalp demir birikimi düzeyindeki değişim

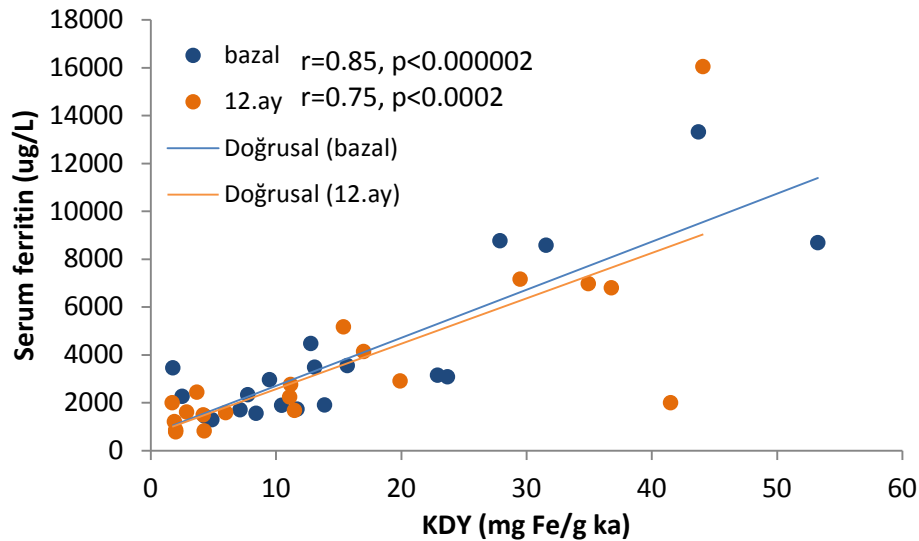
### Hasta grubunun C vitamin statüsü ve suplementasyonundan bağımsız olarak DFX şelasyonuna yanıtı

Hastaların C vitamin statüsüne bakılmaksızın demir şelasyon tedavisine demir parametreleri bakımından verdikleri farmakodinamik yanıt, çalışma sonunda serum ferritin, KDY ve kardiyak T2\* bakımından istatistiksel anlamlı bir değişimin olmadığını gösteriyordu (Tablo 9). Ayrıca, hastaların bazal ve çalışma sonunda serum ferritin ve KDY arasında çok anlamlı bir korelasyon olduğu, bu korelasyonun bazalde 12. aya göre daha güçlü olduğu izlendi (Figür 7).

Bu durum çalışma sonunda serum ferritin değerlerindeki azalmanın KDY'a göre daha fazla olma eğilimine işaret ediyordu.

Tablo 9. Hastalarda bir yıllık DFX ile demir şelasyonunun demir parametreleri üzerine etkisi

	Ortalama	Ortanca	SD	p
Bazal SF (ug/L)	-	3019	3136	0,54
12 ay SF (ug/L)	-	1998	3568	
Bazal KDY (mg/g ka)	16,30	-	13,78	0,33
12 ay KDY (mg/g ka)	15,10	-	14,46	
Bazal kalp T2* (ms)	20,90	-	8,74	0,97
12 ay kalp T2* (ms)	21,01	-	9,14	



Figür 7. Hastaların bazal ve çalışmanın 12. ayında, serum ferritin ve KDY arasındaki ilişki

#### **Hastalarda tedavi uyumu:**

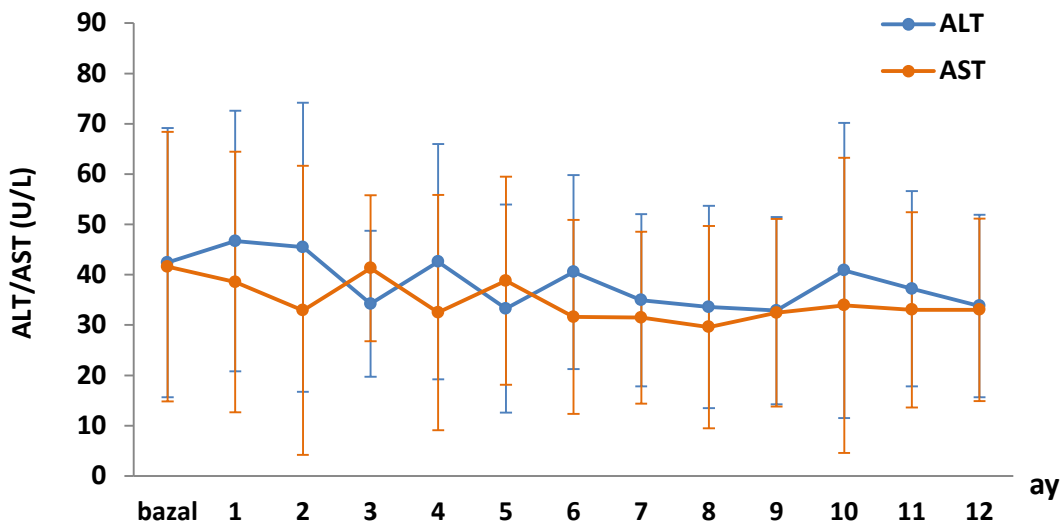
C vitamin suplementasyonu almayan ve alan grubun çalışma süresince aldıkları günlük ortalama DFX dozları sırasıyla  $38 \pm 3.5$  mg/kg ve  $35 \pm 5.7$  mg/kg olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yotu ( $p=0.13$ ). Hastaların her vizitte ağırlıkları ölçülerek gerekirse doz ayarlaması gerçekleştirildi. Çalışma süresince, vücut demir göstergeleri temelinde 6 hastada toplam 8 kez 5-10 mg/kg/gün dozlarda DFX şelasyon doz ayarlaması gerçekleştirildi.

DFX koluna randomize olan hastalarda DFX şelasyonuna uyum % 98.2 ve DFX + C vitamini alan hastalarda DFX şelasyonuna uyum %97.9 idi. Bu kolda C vitamin suplementasyonuna uyum %94.8 olarak bildirildi.

### **C vitamin alan ve almayan hasta grubunda çalışma süresince gözlenen yan etkiler:**

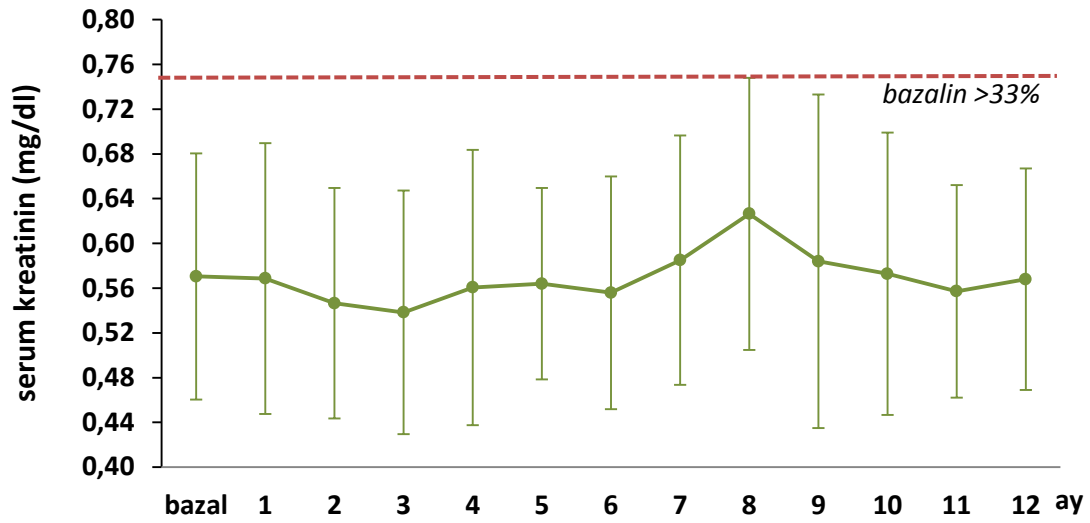
Çalışma süresince, DFX şelasyon kolunda yer alan ve splenektomili olmayan bir hasta çalışmanın 6. ayında sepsis ve DFX+C vitamin kolunda yer alan ve şiddetli demir birikimi olan bir diğer hasta çalışmanın 6. ayında akut, tedavi dirençli kalp yetmezliği nedeniyle exitus oldu. Kardiyak ölüm gelişen hastanın DFX şelasyon tedavisine uyum göstermediği ve C vitamin suplemantasyonunu da almadığı öğrenildi. Her iki ölüm de çalışma ilacı ile ilişkilendirilmedi ve olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma süresince ilaç alımında kesinti veya doz ayarlaması gerçekleştirilmesini gerektiren bir yan etki ile karşılaşılmadı.

Çalışma başlangıcında, 7 hastanın bazal ALT düzeyleri normalin 5 katını (65-165 U/L) aşmayan yükseklik göstermekteydi. Çalışma süresince bu hastalarda, ALT seviyeleri yine normalin 5 katını aşmayan dalgalanmalar gösterdi ve çalışma sonunda 2 hasta dışında ALT seviyeleri normal sınırlara geriledi. Bazal ALT seviyeleri normal 2 hastada ise birer kez ALT normalin 1.5 katını aşmayan artış gösterdi. ALT seviyelerindeki değişiklikler çalışma ilacı C vitamini ile ilişkilendirilmedi. ALT seviyelerindeki dalgalanmalar demir şelatörü DFX veya çalışma ilacı C vitamin uygulamasında kesinti veya doz ayarlamasına gereksinim göstermedi (Figür 8).





Figür 8. Çalışma grubunun karaciğer fonksiyon testleri ortalama ve standart sapma değerleri



Figür 9. Çalışma grubunun çalışma süresince serum kreatinin (mg/dl) ortalama ve standart sapma değerleri

Çalışma süresince hastaların hiçbirinde, serum kreatinin seviyeleri bazalin %33'ünü ve normalin üst sınırını aşan değerlere ulaşmadı. Bazalde idrar protein:kreatinin oranı  $>1$  olan bir hastada, progresif olmayan dalgalanmalar izlendi (Figür 9) ancak çalışma sonunda protein:kreatinin oranı  $<0.5$  idi.

## 7.TARTIŞMA

Talasemi major olguları yaşamlarının ilk yıllarından itibaren, vücut ağırlıklarıyla beraber artış gösteren sıklık ve miktarda, 2-4 hafta aralarla, 250-750 ml kadar eritrosit süspansiyonu ile düzenli olarak transfüzyon almaktadırlar. Transfüzyonlarla kazanılan aşırı demirin vücuttan uzaklaştırılması için düzenleyici bir fizyolojik mekanizma bulunmadığından, talasemi major olgularının yaşamlarının ilk yıllarından itibaren aşırı demir birikimine uğramaktadırlar (3). Nitekim son yıllarda Amerika ve İtalyan çalışmalarında, demir birikiminin küçük çocuklar için ne kadar ciddi boyutlarda olduğu gösterilmiştir. Amerika'da 3.5 yaş öncesi ilk KDY ölçümü yapılan 12 talasemi major hastasında median KDY 14 mg Fe/g ka bulunurken İtalya'da 10 yaş altı 35 çocuğun %75'de KDY>3 mg Fe/g ka bulunmuştur (74,75). Oysa, talasemi majorun modern yönetimi, demir birikimini tedavi etmeyi değil, önlemeyi hedeflemektedir. Demir birikiminin daimi olarak kontrol altına alınmasının, demir birikimi ilişkili diğer organ disfonksiyonlarının olmadığı bir yaşam sağlayabildiği ileri sürülmektedir (76). Buna karşın, kronik hastalıklarda tedaviye uyumun hastaların sadece %50'de sağlanabildiği bildirilmektedir. Oysa tedaviye yüksek uyum toplum sağlığı üzerinde tıbbi tedavilerde sağlanabilen hertürlü iyileşmeden çok daha büyük etki göstermektedir (77,78). Çalışma grubumuzdaki yüksek demir birikiminin Ege Üniversitesi Talasemi Merkezi'nde izlenen 10 yaş üzeri (ortalama  $22 \pm 6.4$  ve yaş aralığı 9-22 yıl) 146 hastada, ortanca serum ferritin 1952 ug/L ve ortalama KDY (R2 MRI) 19.8 mg Fe/g ka olarak rapor edilmiştir. Bu geniş kohortta yer alan olguların %42'de kardiyak T2\* MRI ile kalp demir birikimi ( $T2^* < 20$  ms) saptanmıştır (79). Benzer şekilde, bu çalışmada yer alan 10 yaş üzeri talasemi major olgularının %91'inde serum ferritin değerlerinin >1500 ug/L ve %82'inde LIC >7 mg Fe/g ka olması %50'de kardiyak demir birikimi bulunması, demir birikiminin izlem ve tedavisindeki tüm gelişmelere karşın aşırı demir yükünün küçük yaşlarda kontrol altına alınamadığı gibi daha ileri yaşlarda da yeterince tedavi edilemeyebildiğini göstermektedir.

Yaşam çalışmaları, talasemi major olgularında, DFO şelasyonuna uyum ile yaşam arasındaki anlamlı ilişkiyi gösterirken, DFO şelasyonuna uyum sorunlarının, aşırı demir birikimi ile ilişkili erken kardiyak ölümlerle sonuçlandığını ortaya koymuştur (80). Nitekim, talasemi major olgularında 2000 yılından itibaren kardiyak T2\* ile demir birikiminin izlemi ve yeni oral demir şelatörlerinin kullanıma girmesiyle, İngiltere'de demir birikimi ile ilişkili kardiyak ölümlerin 2000-2004 yılları arasındaki 5 yıllık sürede, önceki 5 yıla göre %71 azaldığı bildirilmiştir (81).

Ülkemizde, 2004 yılında DFP ve 2006'da DFX'un oral demir şelatörleri olarak klinik kullanıma girmelerini izleyerek, Ege Üniversitesi Talasemi Merkezinde izlenen 244 hastanın %72'i DFX, %13'ü DFP ve %4'ü DFP+DFO kombine tedavisini kullanmaktadır. Bu çalışma grubunun tamamı ise DFX şelasyonu almakta olan hastalardan oluşmuştur. Oral demir şelatörlerinin DFO ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, oral demir şelatörleriyle hastaların yaşam kalitelerinin arttığı ve tedavi uyumlarının iyileştiği bildirilmektedir (82). Yine prospektif çalışmalar, DFX ile bazalde şiddetli demir birikimi olan talasemi major olgularında, serum ferritin, karaciğer ve myokardiyal demir gibi şelasyon etkinliğinin göstergelerinde, devamlı ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalmayı bildirmektedirler (83-91). Çalışma grubu hastalarının DFX şelasyonu ile demir parametrelerindeki farmakodinamik değişiminin diğer prospektif klinik çalışmalarda beklendiğinin gerisinde kalması, demir birikiminin demir şelatörleriyle uzaklaştırılmasının yavaş bir proses olması, demir yükü bakımından oldukça heterojen olan bu kohortta demir göstergelerindeki iyileşmenin daha uzun sürede istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşacağını düşündürmüştür.

Askorbik asit (C vitamini), talasemi major olgularında, transfüzyonlarla ilişkili demir birikiminin neden olduğu, serbest radikal üretimi ve oksidatif hasara karşı tampon görevi gören önemli bir antioksidandır. C vitamininin demir yüklü durumlarda artan oksidasyonu, C vitamin eksikliği riski ile sonuçlanmaktadır. Nitekim talasemi major olgularındaki kesitsel çalışmalarda, C vitamin eksikliği bildirilmektedir (4,92). Bu çalışmada, son 1 yıldır C vitamin suplementasyonu almayan talasemi major olgularının %50'nin plazma C vitamin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bundan öte, bazal plazma C vitamin düzeyleri, normal alt sınır değerinin üzerinde yer aldığı ve C vitamin eksikliği olmadığı belirlenen grubun ortalama C vitamin düzeylerinin de sağlıklı kontrol grup ortalamalarının çok anlamlı olarak altında yer aldığı ve talasemi major olgularının C vitamin seviyelerinin ya eksik veya sub-optimal oldukları değerlendirilmiştir. Günde 250 mg vitamin C suplementasyonunun, çalışma sonunda vitamin C düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normal seviyelere ulaştırdığı, suplementasyon almayan grupta vitamin C düzeylerinin daha da azaldığı gözlemlendi.

Askorbik asit eksik bulunan talasemi major olgularında, serum ferritin konsantrasyonlarının vücut demir depolarının güvenilir göstergesi kabul edilen KDY ile zayıf bir korelasyonunun bulunduğu ve askorbat eksikliğinin mevcut demir yükünün şiddetine göre daha düşük

serum ferritin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (93). Bu çalışmada, bazal plazma C vitamin düzeyleri temelinde C vitamini eksik ve normal bulunan her iki olgu grubunda da, serum ferritin seviyeleri ve KDY arasında çok anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Bununla beraber, C vitamini normal bulunan olgu grubunda serum ferritin ve KDY arasındaki korelasyon katsayısının ve istatistiksel anlamlılığın, C vitamini eksik olan gruba göre hafifçe daha yüksek olduğu saptanmıştır.

İnvitro çalışmalar, demirin varlığında C vitamininin redoks döngüsünü kolaylaştırdığı ve serbest radikal türlerini yarattığı ve hücre içinde oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir. Buna karşın, daha yüksek konsantrasyonlarda C vitamininin serbest radikalleri temizleyen antioksidan özelliğinin ön plana çıkabildiği bilinmektedir. Demir yüklü dokularda pro-oksidan mekanizmaların mı yoksa antioksidan mekanizmaların mı baskın olduğu tam olarak bilinmemektedir (94,95). Ancak talasemi major olgularında, DFO infüzyonu sırasında C vitamin replasmanının üriner demir atılımını arttırdığının gösterilmesi, demir mobilizasyonunda redoks döngüsünün gerekli olduğu hipotezi ile uyumlu bulunmuştur (7). Nitekim bizim çalışmamızda da, C vitamin suplementasyon koluna randomize olan grupta, C vitamin suplementasyonu ile birlikte DFO infüzyonunun üriner demir atılımını anlamlı olarak arttırdığı doğrulanmıştır.

Günde tek doz kullanılan oral demir şelatörü DFX ile demir atılımının hemen tamamını biliyer yolla ve feçes ile sağlamaktadır. Bu bakımdan, demir şelatörü olarak DFX kullanılan bu kohortta, C vitamin suplementasyonu ile birlikte uygulanan DFO infüzyonunun üriner demir atılımını arttırıcı etkisi gösterilmesine karşın, C vitamin suplementasyonunun oral DFX ile birlikte uygulanmasının demir şelasyonu üzerine etkisi, ancak C vitamin suplementasyonu alan ve almayan grupta DFX ile serum ferritin ve somatik demir birikimindeki değişim üzerinden değerlendirilebilir. Kısa süreli deneysel çalışmalarda, vitamin C suplementasyonunun DFX'un şelasyon etkinliğini arttırdığını ve daha düşük karaciğer demir yoğunluğuna ulaşmaya katkı sağladığı bildirilmektedir (96). Gözlemsel bir çalışmada, en az 1 yıldır DFX şelasyonu alan talasemi major olgularında, plazma C vitamin düzeyleri ile karaciğer demir yoğunluğu arasında negatif korelasyon bildirilmektedir (92). Bu nedenle, maksimal dozlara ulaşıldığı halde, DFX şelasyonuna yanıtın yetersiz olduğunun gözlemlendiği olgularda vitamin C statüsüne bakılması önerilmekte ancak vitamin C suplementasyonunun DFX şelasyon etkinliğine katkısının kontrollü çalışmalarda değerlendirilmesine olan gereksinim

vurgulanmaktadır (96). Askorbatın demir depolarını mobilizasyon yönündeki etkisinin kardiyak demir birikimi olan olgularda labil myosit demirini arttırarak teorik olarak kardiyak risk yaratabileceği ileri sürülmekteyse de (97), DFX'un 24 saat süreli olarak şelasyon etkinliğinin devamının demir mobilizasyonundan kaynaklı oksidatif stresi önleyebileceği düşünülebilir. Prospektif randomize 1 yıl süreli bu çalışmada, C vitamini suplemantasyonu alan ve almayan grupta, serum ferritin, karaciğer ve myokardial demir düzeylerindeki değişim bakımından C vitamin suplemantasyonu alan grupta daha iyi şelasyon yanıtı elde edildiği yönünde bir izlenim oluşsa da bunun istatistiksel anlamlılık yaratacak bir fark düzeyine ulaşmadığı gözlemlendi. Kalp demir birikimi bakımından C vitamini alan grupta iyileşme görülürken, almayan grupta kalp demir birikiminde artış izlendi.

Son zamanda yayınlanmış prospektif randomize bir çalışmada, vitamin C adjuvan tedavi alan grubun serum ferritin, karaciğer ve myokardiyal demir düzeylerinin, kullanılan şelasyon modelinden bağımsız olarak, kullanmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla azaldığı ancak bu etkinin DFO kullanan grupta oral şelatör tedavisi alan gruba göre daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Araştırmacılar, 100 mg Vitamin C adjuvan tedavi ile DFX kullanan hastalarda karaciğer demir düzeyinde istatistiksel anlamlı bir düşüş izlenmekle beraber kalp demir birikiminde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmektedir. Bu etkinin DFX şelasyonunun beklenen sonucu olduğu vurgulanırken, vitamin C suplemantasyonunu bu sonuca katkısı açıklığa kavuşmamış görülmektedir (98). Bu çalışmada, 250 mg C vitamin suplemantasyonunun, DFX ile demir şelasyon parametrelerindeki değişikliğe ilave bir katkı sunmadığı saptanmıştır. Çalışma sırasında DFX ve çalışma ilacı iyi tolere edildi. Çalışma ilacının DFX yan etki profilinde değişiklik oluşturmadığı görüldü.

## 8. SONUÇLAR

1. Demir monitorizasyonu ve demir şelasyon tedavisindeki gelişmelere karşın talasemi major olgularında şiddetli ve kontrol altına alınamayan demir birikiminin, en azından hastaların bir kısmı için halen sorun olmaya devam ettiği görüldü.
2. Talasemi major olgularının plazma C vitamin durumlarının eksik veya suboptimal oldukları saptandı.
3. Plazma C vitamin düzeylerinin eksik veya normal sınırlar içinde olduğu hastalar arasında bazal demir statüsü bakımından fark bulunmadığı izlendi. Her iki grupta, serum ferritin ve KDY arasındaki güçlü korelasyonun korunduğu görüldü.
4. Plazma C vitamini suplementasyonu, DFO ile üriner demir atılımında anlamlı olarak yükselme sağladı.
5. C vitamin suplementasyonu alan talasemi major olgularının tamamında plazma C vitamin düzeyleri yükselir ve sağlıklı kontrol grubunun seviyelerine ulaşırken, C vitamin suplementasyonu almayan grupta, çalışma sonunda plazma C vitamin seviyeleri düştü ve C vitamin eksikliği olan olgu sayısının arttığı izlendi.
6. Bu çalışma koşullarında, C vitamin suplementasyonunun DFX şelasyon etkinliği üzerinde anlamlı ve açık bir etkisi gözlenmedi.

## 9. KAYNAKLAR

1. Porter JB. Practical management of iron overload. *British Journal of Haematol.* 2001; 115(2): 239-252.
2. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. (2007) Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion.* 2007; **47**(10): 1919-29.
3. Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. *Br J Haematol.* 2014; 165(6):745-55.
4. Claster S, Wood JC, Noetzli L, Carson SM, Hofstra TC, Khanna R, Coates TD. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol.* 2009; 84(6): 344-8.
5. Mazur A, Baez S & Shorr E. The mechanism of iron release from ferritin as related to its biological properties. *J Biol Chem* 1955; 213: 147.
6. O'Brien RT. Ascorbic acid enhancement of Desferrioxamine induced urinary iron excretion in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 1974; 232(0): 221-5.
7. Hussain MA, Green N, Flynn DM, Hoffbrand AV. Effect of dose, time, and ascorbate on iron excretion after subcutaneous desferrioxamine. *Lancet* 1977; 1:977-979.
8. Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1974; 232(0): 201-10.
9. Berkarda B: Kan Hastalıklarında Genel Tanı. *Kan Hastalıkları. İ.Ü. Basım ve Yayınevi Müdürlüğü. İstanbul.* 2003; 29-52.
10. Özyüncü Ö, Beksac MS. Talasemi ve hemoglobinopatilerde prenatal tanı. In: Canatan D, Aydınok Y (Eds.) *Talasemi ve Hemoglobinopatiler.* Antalya: 2007; 73-81
11. Aslan D. Talasemik Hasta İzlemi. *Hacettepe Katkı Dergisi.* 1999;20(5):671- 682.
12. Arcasoy A, Canatan D, Köse MR, Üstündağ M. Hemoglobinopati ve Talasemi. *Ulusal Hemoglobinopati konseyi, 2. baskı, 2003; 11-19.*
13. Canatan D. Dünyada Ve Türkiye'de Talasemi Ve Anormal Hemoglobinler. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler: Canatan D, Aydınok Y (Eds), 2007; 11-19.*
14. Canatan D: Talasemi ve hemoglobinopatilerin dünyada ve türkiyede durumu: Canatan D (Eds), *Türkiye klinikleri hematoloji onkoloji Talasemi özel sayısı* 2010; 3(1):1-4

15. Lukens JN. The thalassemiyas and related disorders. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 10th edition. Baltimore: Williams &Wilkins, 1999; 1405-1448.
16. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemiya. Orphanet J Rare Diseases 2010;5:11.
17. Canatan D. Aydınok Y.( Çeviri Editörleri): Talasemi Hakkında Her şey (A. Eleftheriou: About Thalassemiya.) Antalya 2005; 117-118.
18. A Arcasoy, D Canatan, MR Köse, M Üstündağ. Hemoglobinopati ve Talasemi. Ulusal Hemoglobinopati konseyi, 2003; (2): 11-19 .
19. Cai SP, Wall J, Kan YW, Chehab FF: Reverse dot blot probes for the screen of beta-thalassemiya mutations in Asians and American blacks. Hum Mutat. 1994; 3,(1): 59.
20. T.C. S.B., AÇSAP Genel Müdürlüğü: Hemoglobinopati kontrol programı. Türkiye Klinikleri, Hematoloji Onkoloji Talasemi Talasemi özel sayısı. 2010; 3(1): 1-4
21. Ankara Üniversitesi Pediatrik Moleküler Patoloji ve Genetik. Thalassemiya Sendromları. 2003.
22. İnce H.H, Ayyıldız O, Kalkanlı S, Batun S, Müftüoğlu E: "Molecular basis of beta-thalassemiya mutations in Diyarbakır in the southeastern region of Turkey," Hemoglobin. 2003; 27,(4), 275-278.
23. Güneş AM, Talasemi majorlu olgularda klinik bulgular. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007;3(10):24-28.
24. Ünal S, Alfa Talasemi Sendromları Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):18-22.
25. Gülbay G, Yeşilada E, Aydoğdu İ, Özgen Ü, Otlu G. Malatya'da Beta-Talasemi Mutasyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;16: 209-212.
26. Gümrük F.Talasemi İntermedia. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. 2007; 247-253.
27. Yazman D.Talasemi Majörde Klinik. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. 2007; 95-99.
28. Cazzola M et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. Transfusion 1997; 37(2):135-40.



29. Weatherall DJ. The Thalassemias, In: William's Hematology: E Beutler, B Coller, MA Linchtman, TJ Kipps, U Seligsohn(Eds) 6th ed, Mc Graw Hill, Medical Publishing Division, Newyork, St Louis. 2001; 547-80.
30. Weatherall DJ and Clegg JB: The thalassemia syndromes.(4th edition).Blackwell Scientific Publications. Oxford.2001; 287-357.
31. Wolman LJ: Transfusion therapy in Cooley's anemia: Growth and health as related long range hemoglobin level. Ann NY Acad Sci. 1964; 119, 736-747.
32. Borgna-Pignatti C.Cristofori G: Transfusion therapy of thalassemia.In(Eds:Bayık M, Canatan D, Politis C, Rossi U) Transfusion treatment of thalassemia and other chronic anemias. Proceedings of the ESTM/ITSS residential course. Antalya,20-25 April 2004; 129-131.
33. Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve şelasyon. Talasemi ve hemoglobinopatiler 2007;159-173.
34. Gardenghi S, Grady RW, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in beta-thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2010; 24(6):1089–1107.
35. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J. 2011; 434(3):365-81.
36. Urru SA, Tandurella I, Capasso M, et al. Reproducibility of liver iron concentration measured on a biopsy sample: a validation study in vivo. Am J Hematol. 2015; 90(2):87-90.
37. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med. 1994; 331(9):567-73.
38. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood. 2005; 105(2):855–861.
39. Maliken BD, Avrin WF, Nelson JE, Mooney J, Kumar S, Kowdley KV. Room-temperature susceptometry predicts biopsy-determined hepatic iron in patients with elevated serum ferritin. Ann Hepatol. 2012; 11(1):77-84.

40. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, Anderson LJ, Walker JM, Pennell DJ. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006; 8(3):543-7.
41. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001; 22:2171-79.
42. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009; 120: 1961-1968.
43. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 353(11): 1135-46, 2005.
44. Aydinok Y. Thalassemia. *Hematology*. 2012 Apr; 17 Suppl 1:S28-31.
45. Farmacis D, Giakoumis A, Polymeropolulos E, Aessopos A. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with thalassemia. *Med Sci Monit*, 2003; 9: 19-22.
46. Pennell DJ. T2\* magnetic resonance and myocardial iron in thalassaemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2005; 1054: 373-378.
47. Ferhanoglu B: Kalıtsal Hemolitik Anemiler. Ferhanoglu B (Eds) PDQ Hematoloji. İstanbul: 2005; 98-100.
48. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The  $\beta$  thalassaemias. In *The Thalassaemia Syndromes* 4th edition. Weatherall DJ and Clegg JB (eds) Blackwell Science Ltd, Oxford. 2001; 287-356.
49. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99: 36-43.
50. Olgar Ş, Talasemide Kardiyak Komplikasyonlar ve Yönetimi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı* 2010;3(1):80.
51. Zurlo MG, De Stefano P, Pignatti B, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989;2:27-30.
52. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, Kantar M, Cetingul N. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48(1): 50-4.
53. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rasso S, Milia AF. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(4): 667-70.
54. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The  $\alpha$  thalassaemias. In *The Thalassaemia Syndromes* 4th edition. Weatherall DJ and Clegg JB (eds) Blackwell Science Ltd, 2001Oxford. pp-287-356.

55. Beris P. Introduction: management of thalassemia. *Semin Hematol* 1995; 32(4):243.
56. Güler ve ark. (Güler E, Patıroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M. Talasemi Majörlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*. 1999; 34(4):174-81.
57. Oerter KE, KampGAMunson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(2):357-61.
58. Wonke B, Hoffbrand AV, Bouloux P, Jensen C, Telfer P. New approaches to the management of hepatitis and endocrine disorders in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850:232-41.
59. Gamberini MR, Fortini M, Gilli G, Testa MR, De Sanctis V. Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassaemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3: 867-9.
60. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, Piga A, Pagano G. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism* 1995; 44(3): 281-286
61. Akar N, Berberoglu M, Arcasoy A. Effects of zinc supplementation on somatomedin-C level, in beta thalassemia. *Am J Hematol* 1992; 41(2):142-3.
62. El Nawawy A, Soliman AT, el Azzouni O, Abbassy AA, Massoud MN, Marzouk S, Ibrahim F, Helal L. Interleukin-1-beta, tumour necrosis factor-alpha, islet-cell antibody, and insulin secretion in children with thalassemia major on long-term blood transfusion. *J Trop Pediatr* 1996; 42(6):362-4.
63. Nienhuis A W, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemiias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1987; 699-778.
64. Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy. Evidence for dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion. *Am J Dis Child* 1987; 141(3): 327-30.
65. Weatherall DJ. The Thalassemiias, In: *William's Hematology*. E Beutler, B Coller, MA Linchtman, TJ Kipps, U Seligsohn (edit) 6th ed, Mc Graw Hill, Medical Publishing Division, Newyork, St Louis 2001; 547-580.

66. Deferiprone: Summary of Product Characteristics.
67. DFX: Highlights of prescribing information. Revised version 01/2010
68. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 202: 199-211.
69. Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve şelasyon. *Talasemi ve hemoglobinopatiler* 2007;159-173.
70. Lanzkowsky P. Hematolytic anemia. In: *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology* 3th. California, USA: Academic Press 2000; 137-199.
71. Capellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Fiorelli G: Coagulation and splenectomy: An overview. *Ann. NY Acad Sci* 2005;1054:317-2.
72. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Walker JM, Penell DJ. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001; 22: 2171–2179.
73. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of Thalassemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2013; 10.1101/cshperspect.a011767.
74. Berdoukas V, Nord A, Carson S, Puliyl M, Hofstra T, Wood J, Coates TD. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol.* 2013; 88(11):E283-5.
75. Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB, Casini T, Chiodi E, Lombardi M, Pepe A. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check? *Br J Haematol.* 2014; 164(4):579-85.
76. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110(4):971- 7.
77. H Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2):CD000011.
78. World Health Organization. Adherence to long-term therapies Evidence for action [Internet]. 2003. [cited 2015] Available from: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf)
79. Aydınok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, Alper H. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33(5):374-8.

80. Gabutti, V. & Piga, A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematologica* 1996; 95: 26–36.
81. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10:42.
82. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, Lai ME, Mangiagli A, Strauss G, Girot R, Watman N, Ferster A, Loggetto S, Abish S, Cario H, Zoumbos N, Vichinsky E, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Abetz L, Rofail D, Baladi JF. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther*. 2007; 29(5):909-17.
83. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, Elalfy M, Kiliç Y, Perrotta S, Karakas Z, Viprakasit V, Habr D, Constantinovici N, Shen J, Porter JB. Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood*. 2015 18; 125(25):3868-77.
84. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai YR, El-Beshlawy A, Elalfy M, Yesilipek A, Kiliç Y, Habr D, Musallam KM, Shen J, Aydinok Y; CORDELIA study investigators. Sustained improvements in myocardial T2\* over 2 years in severely iron-overloaded patients with beta thalassemia major treated with deferasirox or deferoxamine. *AmJ Hematol*. 2015; 90(2):91-6.
85. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhoul KM, Elalfy M, Yesilipek A, Kiliç Y, Lawniczek T, Habr D, Weisskopf M, Zhang Y, Aydinok Y. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in  $\beta$ -thalassemia major (CORDELIA). *Blood*. 2014 6; 123 (10):1447-54.
86. Porter JB, Elalfy MS, Taher AT, Aydinok Y, Chan LL, Lee SH, Sutcharitchan P, Habr D, Martin N, El-Beshlawy A. Efficacy and safety of deferasirox at low and high iron burdens: results from the EPIC magnetic resonance imaging substudy. *Ann Hematol*. 2013; 92(2):211-9.
87. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, Ibrahim H, Li CK, Viprakasit V, Elalfy MS, Kattamis A, Smith G, Habr D, Domokos G, Roubert B, Taher A. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2\* in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Haematologica*. 2012; 97(6):842-8.

88. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, Drelichman G, Economou M, Fattoum S, Kattamis A, Kilinc Y, Perrotta S, Piga A, Porter JB, Griffel L, Dong V, Clark J, Aydinok Y. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 2011 28 ; 118(4):884-93.
89. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, Ibrahim H, Li CK, Viprakasit V, Elalfy MS, Kattamis A, Smith G, Habr D, Domokos G, Roubert B, Taher A. Continued improvement in myocardial T2\* over two years of deferasirox therapy in  $\beta$ -thalassemia major patients with cardiac iron overload. *Haematologica*. 2011; 96(1):48-54.
90. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, Elalfy MS, Sutcharitchan P, Li CK, Ibrahim H, Viprakasit V, Kattamis A, Smith G, Habr D, Domokos G, Roubert B, Taher A. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood*. 2010 25; 115 (12):2364-71.
91. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, Aydinok Y, Kattamis A, Kilinc Y, Porter J, Capra M, Galanello R, Fattoum S, Drelichman G, Magnano C, Verissimo M, Athanassiou-Metaxa M, Giardina P, Kourakli-Symeonidis A, Janka-Schaub G, Coates T, Vermylen C, Olivieri N, Thuret I, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Marks P, Alberti D. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006 1;107(9):3455-62.
92. Sarantos K, Evans P, Garbowski M, Davis B, Porter JB. Vitamin C deficiency in patients on long-term deferasirox without supplementation. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112:1858.
93. Chapman RW, Hussain MA, Gorman A, Laulich M, Politis D, Flynn DM, Sherlock S, Hoffbrand AV. Effect of ascorbic acid deficiency on serum ferritin concentration in patients with beta-thalassaemia major and iron overload. *J Clin Pathol*. 1982; 35(5):487-91.
94. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*. 1998; 392:559.
95. Premkumar K, Min K, Alkan Z, Hawkes WC, Ebeler S, Bowlus CL. The potentiating and protective effects of ascorbate on oxidative stress depend upon the concentration of dietary iron fed C3H mice. *J Nutr Biochem*. 2007; 18:272–278.

96. Brewer C, Otto-Duessel M, Lykkesfeldt J, Nick H, Wood JC. Ascorbate status modulates reticuloendothelial iron stores and response to deferasirox iron chelation in ascorbate-deficient rats. *Exp Hematol*. 2012; 40(10):820-7.
97. Nienhuis AW. Vitamin C and iron. *N Eng J Med*. 1981; 304: 170-171.
98. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, et al. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators defersirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol*. 2015: Jan 20. [Epub ahead of print]

## 10.EKLER

### EK 1.Olgu Rapor Formu

Hasta No : _____
Hasta başharfleri: _____

### OLGU RAPOR FORMU

### BETA TALASEMİ MAJÖR OLGULARINDA VİTAMİN C (ASKORBAT) SUPLEMENTASYONUN

### DEMİR ŞELASYON TEDAVİ YANITINA ETKİSİ

Hasta No: _____ Hasta Başharfleri: _____ Randomizasyon Kolu: _____ Vizit Tarihi: __/__/____	TARAMA VİZİTİ
--	---------------

#### Demografi

Doğum tarihi: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Cinsiyet Kadın ..... Erkek.....

#### Hasta Uygunluğu

Hasta çalışmaya dahil olma/hariç tutulma kriterlerine uyuyor mu? Evet ..... Hayır .....

#### Vital Bulgular

Vital bulguların alındığı tarih: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Kilo: \_\_\_kg Boy: \_\_\_ dk Nabız: \_\_\_\_dk Tansiyon: \_\_\_/\_\_\_ mmHg



### **Fizik Bakı**

Fizik bakı yapıldı mı ? Evet ..... Hayır .....

Karaciğer: \_\_ cm Dalak: \_\_ cm Tanner Evresi: \_\_\_\_\_

### **Laboratuvar Deęerlendirmeleri ve Diğer Deęerlendirmeler**

Hemogram için örnek alındı mı ?  Evet  Hayır

Biyokimya için örnek alındı mı ?  Evet  Hayır

Askorbat plasma ve lenfosit için örnek alındı mı?  Evet  Hayır

24 saatlik idrar toplandı mı?  Evet  Hayır

LVEF değerlendirmesi yapıldı mı?  Evet  Hayır

Kalp MRI çekimi yapıldı mı ?  Evet  Hayır

Karaciğer MRI çekimi yapıldı mı ?  Evet  Hayır

<b>Hasta No:</b> _____ <b>Hasta Başharfleri:</b> _____ <b>Randomizasyon Kolu:</b> _____ <b>Vizit Tarihi:</b> __/__/____	<b>TARAMA VİZİTİ</b>
--	----------------------

### **Tıbbi Öykü / Mevcut Tıbbi Olay**

Tıbbi Öykü / Mevcut Tıbbi Olay  
Mevcut mu ?

Tanı/Operasyon Tarihi

Çalışma Başlangıcında

1 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

2 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

3 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

4 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

5 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

6 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

7 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

8 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

9 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

10 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

11 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

12 \_\_\_\_\_

\_\_/\_\_/\_\_

Evet \_\_\_ Hayır \_\_\_

## EK 2. SB Etik Kurul Onayı



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi  
Giden Evrak No: 75568  
Giden Evrak Tarihi: 09.07.2013  
Güvenlik Kodu: 910684  
İşlem Takip No: 974955

Sayı :26247029-514-04-01  
Konu :Klinik Araştırma [2013-AKD-16]

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A. D.  
Bornova/İZMİR

İlgi: Bakanlık evrak kayıt 26.06.2013 tarih, 119293 sayılı ve 974955 e-takip no' lu yazımız.

Prof. Dr. Yeşim Aydınok sorumluluğunda yapılması planlanan ve aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Bakanlık evrak giriş 27.03.2013 tarih ve 055905 sayılı yazı ekinde belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı :	Şiddetli demir birikimi olan talasemi majör olgularında vitamin C (askorbat) suplementasyonunun demir şelasyon tedavisi yanıtına etkisi
Koordinatör Merkez:	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi B.D.
Koordinatör /Sorumlu Araştırmacı:	Prof. Dr. Yeşim Aydınok
Araştırma protokolü tarih/versiyon no:	11.03.2013/V:1
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tarih/versiyon no:	14.12.2012/V: 1
Hasta takip kartı tarih/versiyon no:	11.01.2013/V: 1

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, İyi Klinik Uygulamalar İlkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırmada yer alan koordinatörün ve diğer araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin desteklevici, desteklevici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması.

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürününün imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,



Söğütözü Mahallesi,2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 33 54

[www.iegm.gov.tr](http://www.iegm.gov.tr)

