

## KARACİĞER FONKSİYONLARININ İZLEMİ

Prof. Dr. Zeynep Karakaş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji /Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul  
e-mail: zkarakas@istanbul.edu.tr

---

### ABSTRACT

Serum Alanin aminotransferase (ALT) is the most suitable and useful test in the evaluation of hepatocellular damage. It is also a surrogate marker for disease severity or index of hepatic activity. Elevated ALT levels are associated with obesity, sex, alcohol consumption, use of medication, and viral hepatitis infection. Liver disease affects a high proportion of patients with  $\beta$ -thalassemia major. As life expectancy prolongs beyond the third decade, the consequences of chronic liver disease will likely increase their clinical impact. Thalassemia-associated liver disease should be considered a unique clinical and pathological entity. The main causes contributing to liver injury in thalassemics are hepatitis (especially hepatitis C virus (HCV) infection), hepatic siderosis and some medications (especially oral chelators). The liver biopsy is the gold standard to evaluate the liver damage, allowing to score the hepatic inflammation, the fibrosis, as well as the iron accumulation. Significant fibrosis is frequent in TM patients, and is mostly influenced by iron overload. The liver specimen after histological evaluation can also be used to directly measure the liver iron content (LIC) by atomic absorption spectrophotometry. Smoking and alcohol consumption are independently associated with elevated ALT levels among anti-HCV-seropositive individuals. Patients with thalassemia who are seropositive for anti-HCV are strongly advised not to smoke and drink alcohol to reduce the possible risk for aggravating the liver dysfunction.

### ÖZET

Serum alanin transaminaz (ALT) karaciğer hücre hasarının değerlendirilmesinde en çok kullanılan, en yararlı testtir. Hastalığın ciddiyeti ve hepatik aktiviteyi gösterir. ALT yükselmesi şişmanlık, cinsiyet, alkol tüketimi, ilaç kullanımı ve viral hepatit enfeksiyonlarında görülür. Karaciğer hastalığı Talasemi major'lu hastaların büyük bir kısmını etkiler. Talasemili hastalarda beklenen yaşam süresi üçüncü dekati da geçtiğinden kronik karaciğer hastalığının önemi giderek artacaktır. Talasemide görülen karaciğer hastalığı ayrı bir klinik ve patolojik antitedir. Talasemide karaciğer hasarının ana nedenleri özellikle Hepatit C olmak üzere hepatitler, karaciğer demir yükü ve özellikle demir şelatörleri olmak üzere bazı ilaçlardır. Karaciğer biyopsisi özellikle enflamasyon, fibrozis ve demir yüküne bağlı karaciğer hasarını değerlendirmede altın standarttır. Talasemi Major hasatlarında demir yüküne bağlı fibrozis sıktır. Histolojik değerlendirmeden sonra atomik absorpsiyon spektrofotometrisiyle karaciğer demiri içeriği direkt olarak ölçülebilir. Anti HCV pozitif kişilerde sigara ve alkol tüketimi ALT yükselmesine yol açar. Anti HCV pozitif Talasemili hastalar karaciğer fonksiyon bozukluğunu arttırma riskinden dolayı sigara ve alkol içmekten kaçınmalıdırlar.

### Karaciğer vücutta ne gibi fonksiyonlara sahiptir?

Karın sağ üst kısmında yerleşik olan karaciğer vücudumuzun en büyük ve en yaşamsal organlarından birisidir. Erişkin bir insandaki ağırlığı yaklaşık 1.5 kg kadardır. Karaciğer sindirim sistemi ile kana geçen tüm maddeler için bir süzgeç görevi görür. Gelen besinleri vücudumuz için gerekli yapı taşları ve fonksiyonel maddelere dönüştürür. Bazı besinleri, enerji kaynaklarını, vitaminleri vücudumuzun ihtiyacı olduğunda kullanılmak üzere depolar. Zararlı maddeleri vücuttan uzaklaştırır, safra asitlerini sentezleyerek besinler ile aldığımız yağların ve yağda eriyen vitaminlerin

emilmesini kolaylaştırır. Eritrositler normal ömrünü tamamlayıp parçalandığında açığa çıkan bilirubin karaciğerde metabolize edilerek zararsız hale getirilir. Bilirubin, vücudumuzdan atılamaz ve birikirse sarılık ortaya çıkar. Aldığımız pek çok ilacın kullanılabilmesi ve kullanıldıktan sonra vücudumuzdan atılabilmesi için karaciğerde işleme tabi tutulması gereklidir. Yine vücudun normal çalışması sırasında açığa çıkan veya dışardan alınan pek çok zararlı maddenin ortadan kaldırılması veya depolanarak zararsız hale getirilmesi karaciğerin işleri arasındadır. Bu işlerini yapamaz ise toksik maddeler kanda birikir ve hayati organlarımıza zarar vererek yaşamımızı tehlikeye sokar.

### **Karaciğer fonksiyonları nasıl değerlendirilir?**

Karaciğer fonksiyon testleri karaciğer hasarını tanımlayan laboratuvar testleridir. Gerçek karaciğer fonksiyonlarını değerlendiren vücuttan toksik maddelerin atılımını gösteren boya testleri klinikte kullanılmaz. Karaciğer fonksiyonlarını indirekt gösteren testler şunlardır.

1. Serum albümini: (albümin karaciğerde sentezlenir, ömrü 3 haftadır, karaciğer bozukluğu albümin düşüklüğü ile sonuçlanır),
2. Serum bilirubini (Direkt bilirubin, idrarda bilirubin ve urobilinojen karaciğer hastalıklarında artar),
3. ALP (Alkalin fosfataz): Safra akımının kötü olduğunu gösterir.
4. GGT (γ glutamil transferaz): İlaça bağlı toksik hepatitte artar. Ailesel geçiş özelliği vardır. Alkol alanlarda artar.
5. Transaminazlar: Hepatosit bütünlüğünü gösterir.
6. AST: SGOT (Aspartat trasaminaz): Karaciğer, kalp, iskelet kası ve eritrositlerden (nadiren böbrekten) açığa çıkar.
7. ALT SGPT (Alanin aminotransferaz): Karaciğere daha spesifiktir. Normal kişilerde karaciğer fonksiyon testlerinde hafif oynamalar olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik olan asemptomatik kişilerde testler tekrarlanmalıdır (1).
8. PT, aPTT: Karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin yapılamaması sonucunda veya K vitamini eksikliğinde PT, aPTT uzar. K vitamini F II, VII, IX, X yapımında etkilidir. Safra akımı bozulduğunda yağda eriyen vitaminlerin emilimi, dolayısıyla K vitamini emilimi azalır, K vitamini eksikliği oluşur. Bu durumu düzeltmek için K vitamini verilir. Tek başına PT uzaması karaciğer hastalığının ağır olduğunu gösterir.

Klinikte 'karaciğerin ne kadarı iş görüyor'u gösteren testlere değil 'karaciğer hastalığının var olup olmadığı ve eğer varsa hangisinin olduğunu' gösteren testlere gereksinim vardır. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun yerine göre testler aşağıdaki gibi değerlendirilir:

### **Hepatosellüler hastalığı gösteren testler:**

Karaciğer hücrelerinin zarar görmesi sonucu önce transaminazlar, daha sonra alkalin fosfataz artar.

**ALT:** Normalin 10 katını geçmesi masif hücre nekrozunu gösterir; hepatitler (A, B, C veya D) ve iskemi nedeniyle oluşur.

ALT normalin 2-10 katı kadar yükselirse; A, B, C veya D viruslarına bağlı akut hepatitten iyileşme dönemi, EBV, CMV enfeksiyonuna bağlı hepatitler, kronik hepatitler (otoimmün, B, D virus enfeksiyonlarına, ilaca bağlı hepatit veya Wilson hastalığı sonucu gelişen), demir birikimi (hemakromatoz), safra taşıyla ana safra yollarının tıkanması, karaciğer hipoksisi, alkolik hepatit ve obezitede yağlanmaya bağlı enzim yükselmesi düşünülür.

Metastatik karaciğer hastalığında, amiloidozda, hücre nekrozu olmayan sirozda ise ALT normal olabilir. HCV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalarında AST/ALT oranı histolojik evre ve klinik değerlendirmeye ilişkili bulunmuş, AST/ALT oranında artmanın progressif karaciğer bozukluğunu yansıttığı bildirilmiştir (2)

Hepatosellüler hastalık şüphesinde nedeni saptamak için gereken testler ve yapılacak tedaviler şunlardır:

1. Serum ferritin (Demir yükünü değerlendirmek için istenir, yüksekse demiri vücuttan atmak için demir şelatörleri uygun dozlarda kullanılır).
2.  $\alpha$  1 antitripsin: Eksikliği hepatit ve siroz nedeni olabilir.
3. ANA (antinükleer antikor), anti SMA (düz kas antikoru), anti LKM 1 (karaciğer-böbrek mikrozom 1 antikoru), anti sLA (eriyebilen karaciğer antijen antikoru): Pozitiflikleri otoimmün kronik aktif hepatiti gösterir. Steroid tedavisi verilir.
4. Serum seruloplazmin (Wilson tanısı konursa bakır vücuttan penisillaminle uzaklaştırılır)
5. Viral tetkikler: Hepatit A, B, C, D, CMV, EBV antikorları bakılır. Hepatit B antikorları pozitifliğinde PCR ile HBV DNA, C antikorları pozitifse HCV RNA bakılarak viremi değerlendirilir. Antikor pozitif, PCR negatifse 1 ay sonra tekrar edilmesi önerilir. Kronik aktif hepatit gelişmişse antiviral tedavi ve interferon verilir.
6. Serum protein elektroforezi:
7. Kan amonyum düzeyi: Proteinin katabolizması sonucu hepatic ensefalopatide genellikle yükselir.
8. Karaciğer ultrasonu (Kitle ve yağlanmayı değerlendirmek için yapılır)
9. İlaç kullanımı varsa kullanılan ilaçlar kesilir.
10. Karaciğer biyopsisi: Demir yükü ölçümünde değerlidir.
11. Serum safra asitleri: Artması hepatosellüler hastalığı gösterir.
12. Alfa fetoprotein: Karaciğer tümörlerinde yükselir. Kansere dışı karaciğer hastalıklarında da karaciğer hasarına bağlı olarak hafif yükselir.
13. Apolipoprotein A1: Alkolik karaciğer hastalıklarında artar.
14. LDH V: Karaciğer ve iskelet kasından kaynaklanır.

#### **Kolestatik hastalık için**

Safra karaciğerden atılamazsa bilirubin ve ALP transaminazlardan fazla artar. Ultrasonla safra yollarına bakılır, genişse endoskopi yapılır. İlaçlar kesilir.

#### **İnfiltratif hastalıklar**

Karaciğerde kitle, safra yollarında tıkanma varsa ALP artar, bilirubin ve transaminazlar (muhtemelen) normaldir. Biyopsi, MRI, PET çekilebilir. Granulomatöz hepatit yapan ilaçlar (karbomezapin) kesilir.

#### **İmmünolojik hastalıklar:**

Bir neden bulunamaz ve ANA gibi bazı testler pozitifse düşünülür.

#### **Karaciğer fonksiyon testleri nelerden etkilenir?**

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede en çok kullanılan test ALT'dir. Donor olan normal kişilerde ALT düzeyleri ve yaş, total kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, sigara içimi, fizik aktivite, kan glukoz düzeyi, oral kontraseptif kullanımı gibi faktörlerle ilişkisini değerlendiren bir çalışmada (3):

1. LT değerleri kadın ve erkeklerde farklıdır: Kadınlarda normal ALT değerleri; median: 9, ortalama: 11, üst sınır 30, erkeklerde; median: 15, ortalama: 17.6, üst sınır:40 U/L olarak bulunmuştur.
2. ALT ile vücut kitle indeksi (BMI) arasında ilişki saptanmıştır. Her iki cinste de BMI >25 kg/m<sup>2</sup> olanlarda ALT artışı riski artmaktadır.
3. Hipertrigliseridemi her iki cinste, kolesterol sadece erkeklerde ALT'yi arttırmaktadır (Menapoz öncesi kadınlarda hormonların koruyucu etkisi nedeniyle),
4. Kadınlarda kan glikoz düzeyiyle ALT düzeyi arasında ilişki saptanmıştır.

5. Alkol alımı ALT düzeyiyle az ilişkili (muhtemelen donörler az alkol aldıklarından) bulunmuştur. Normalde ise alkol ile ALT yüksekliği arasında ilişki vardır.
6. Kronik HCV enfeksiyonunda ALT yüksekliği minimal hasarı göstermede yetersiz olabilir.
7. Hepatit C geçiren (anti HCV pozitif olan) kişilerde sigara ve alkol tüketimi ALT yükselmesine bağımsız olarak etki etmektedir. Hepatit B geçirenlerde ise etkilemez. AntiHCV pozitif hastaların karaciğer fonksiyonlarının kötüleşmemesi için sigara ve alkolden uzak durmaları gerekir (4).

Fazla kilolu, hiperlipidemisi olan, glikoz intoleransı bozuk olan kişilerde yağlanmaya bağlı ALT yüksekliği oluşur (steatohepatit). Karaciğer yağlanması başka bir karaciğer hastalığını kötüleştirebilir. Örneğin HCV enfeksiyonunda fibrozise ilerlemeyi kolaylaştırır.

### **Transfüzyon alan Talasemi hastalarında karaciğer fonksiyonları**

Son 20 yılda talasemilerde yaşam süresi daha iyi transfüzyon protokolleri, demir şelatörlerinin düzenli kullanımıyla artmıştır. Yaşam süresi uzarken kronik karaciğer hastalığı olasılığı artmaktadır. Transfüzyon alan talasemili hastalarda aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artma sık görülür. Talasemili hastalardaki karaciğer sorunları esas olarak düzenli transfüzyon alan hastalarda fagositik ve parenkimal hücrelerde demir depolanmasına, kan transfüzyonlarıyla bulaşan enfeksiyon ajanlarıyla oluşan hepatitlere ve kullanılan ilaçlara bağlıdır ve hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilir.

**Demir birikimine bağlı toksisite:** Kan transfüzyonlarıyla 35 kg'lık bir hasta yılda 4.1-8.1 gr, artmış demir emilimi ile de yılda 1-2 gr demir alır. Demir birikimi, talasemili hastalarda mortalite ve morbiditenin ana nedenidir. Serbest demir ile hücre membranı komponentlerinin peroksidasyonu ile oluşan serbest radikaller hücre ölümüne ve karaciğerde fibrosise yol açar. Fibrozis ilerleyerek siroza neden olabilir.  $\beta$  talasemi major'da fibrozis gelişimi 16 mg/kg kuru karaciğer ağırlığı civarında olur. Transfüzyon almayan talasemi intemedia ve herediter hemokromatozda ise doku hasarı barsaklardan demir emiliminin artmasına bağlıdır (5). Karaciğer demirinin vücut demir birikimi ile yakın ilişkisi vardır. Karaciğer demir birikimi (LIC), vücut demir yükünün tayininde altın standarttır. Bu nedenle karaciğerde biriken demirin ölçülmesi önemlidir. Serum ferritin düzeylerinin izlemi hala en kolay ve önemli yöntemdir (6). MRI karaciğer demirini ölçmede yararlı ve invazif olmayan bir yöntemdir.

**Hepatitler:** Hepatit B ve C kronik hepatite yol açarak karaciğer fonksiyonlarını bozar. Hepatit yapan diğer enfeksiyöz ajanlar, demire bağlı glikoz intoleransı ve şelasyon için alınan ilaçlar karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Viral enfeksiyonlar ve demir yükü zemininde gelişen siroz karaciğer kanseri riskini artırır.

Talasemide karaciğer hasarını değerlendirmede altın standart karaciğer biyopsisidir. Karaciğer biyopsisinde histopatolojik olarak skorlama sistemleri ile enflamasyon, fibrozis ve demir yükü değerlendirilir. Yeterli analiz için biyopsi örneği en az 5 portal kanal içermelidir. Talasemi hastalarında karaciğerin biyopsiyle değerlendirildiği çalışmalarda;

HCV RNA (+) hastalarda karaciğer hasarı daha fazladır. HCV viremisinin olması karaciğerde nekroenflamasyonu direkt etkileyen tek faktördür.

Talasemili hastada herhangi bir tedavi olmaksızın siroz gelişme süresi ortalama 57 yıldır. (HCV RNA (+) olanlarda median 49 yıl, HCV RNA (-) olanlarda 67 yıl)

Fibrozis anormal ALT, yüksek ferritin ve erkek cinsiyetle ilişkili bulunmuştur.

### **Karaciğer biyopsisi ile:**

1. Demir yükünün değerlendirilmesi: Kalitatif olarak histolojik derecelendirme, Kantitatif olarak LIC (altın standart, parafine gömülmüş biyopsi örneklerindeki demirin atomik absorpsiyon spektrofotometrisiyle mg/g kuru ağırlık olarak saptanması) ile yapılır. Son çalışmalarda biyopsi ile saptanan karaciğer demiri ile (LIC) serum ferritin arasında paralellik olduğu gösterilmiştir (7).

2. Hepatik nekroenflamasyon (0-18'e kadar grading) ve fibrozisin (0-6'ya kadar staging) değerlendirilmesi İshak ve ark. geliştirdikleri metoda göre yapılmaktadır (8,9):.

Karaciğer biyopsisiyle değerlendirilen 117 TM hastasında steatoz sıklığı %14, demir yüküne bağlı histolojik bozukluk kadın ve erkeklerde farksız saptanmış, Deferipron kullanımı ve diabetle histolojik bulgular ilişkisiz bulunmuştur. Ferritini düşük olan (450 ve 514 ng/mL) 2 hastada karaciğerde demir görülmezken, 3 hastada (ferritin < 900 olan) sadece Kupffer hücrelerinde az miktarda demir saptanmıştır.

Sonuç olarak talasemideki karaciğer patolojisi; esas olarak

1. Kronik HCV enfeksiyonuna bağlı hafif nekroenflamatuvar aktivite, ve
2. Karaciğer demir yüküne bağlı fibrozis olarak değerlendirilmiştir.

ALT yüksekliği, yüksek ferritin ve erkek cinsiyetle ilişkili bulunmuştur. Çalışmada talasemi hastalarında ALT, AST artmışsa karaciğer ultrasonu yapılması, karaciğer demir yükünün değerlendirilmesi (Ferritin, MRI), hepatitler yönünden viral tetkiklerin yapılması ve enzim yüksekliği devam ediyorsa karaciğer biyopsisi önerilmiştir.

Karaciğer biyopsisi yapılan başka bir çalışmada (79 TM hastası, 43 E, 36 K, median yaş: 16 (6-47), median ferritin:2001 µg/L (622-6707), median ALT: 41.5 IU/L (10-600)) ise (10);

1. Hastaların yarısından fazlasında (%53.9) ALT düzeyi normalin üstünde ve serum ferritini ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.001$ .)
2. Hastaların üçte biri HCV geçirmiş, %41'inde HCV RNA (+) saptanmıştır.
3. HCV antikor pozitif olanlarda ALT yüksekliği ve biyopside nöroenflamatuvar reaksiyonlar daha fazla bulunmuştur.
4. Transfüzyona bağlı demir yükü %89.9 hastada grade 1, %39.2 hastada grade 2-4 olarak bulunmuştur.
5. Fibrozis %39.2 oranında ve demir yükü, yaş ve HCV ile ilişkili bulunmuştur. Demir yükü düşük dereceli fibrozisi uyarmaktayken HCV enfeksiyonu fibrozis için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Ciddi fibrozis %20, siroz %2 oranında saptanmıştır.
6. LIC değerinde artış ALT düzeyi ve kalp hastalığıyla ilişkili bulunmuştur.

Çalışmada:

1. Talasemi major hastalarında karaciğer hastalığı sık,
2. Ciddi hepatik demir yükü hala sık (%40),
3. Şelasyon tedavisi için demir yükünün saptanması gerek denilerek

'Şelasyon tedavisine maksimum uyum gösterilmeli' sonucuna varılmıştır.

Kemik iliği nakli yapıp talasemiden iyileşen hastalarda KİT sonrası HCV enfeksiyonu ve demir yükü hastalık ilerlemesinde bağımsız faktörler olarak bulunmuştur.

HCV geçirmemiş talasemi hastalarında da ALT dalgalanmaları sık görülür. Karaciğer hastalığının ilerlemesinde hastanın yaşı ve sigara, alkol kullanımı gibi çevresel faktörlerin etkisi olabilir.

### **İlaçların karaciğer fonksiyonlarına etkisi**

Demir yükü ve hepatitlerin yanı sıra vücuttan demir uzaklaştırıcı ilaçlar da (şelatör) karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilir:

#### **Deferoksamin-DFO-Desferal**

Karaciğer üzerine belirli bir toksik etkisi yoktur. İzlemde; yıllık göz, kulak muayenesi, 3 ayda bir ferritin, yıllık karaciğer demiri, yıllık kalp demiri (> 10 y) önerilir.

#### **Deferipron: Ferriprox**

Deferipron ile yirmi yıldan fazladır çalışmalar yapılmakta olup ABD dışında dünyanın birçok yerinde ve Avrupa'da ruhsat almıştır. Hepatik fibroz yaptığı yolundaki önceki çalışmaların aksine daha sonraki çalışmalarda fibrozun deferipronun direkt toksik etkisi olmadığı, birlikte bulunan hepatitlere bağlı olduğu gösterilmiştir (11).

Deferipronla başlangıçta ALT yükselmeleri olsa da 4 yıl sonunda normalin 2 katından fazla artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada Deferipronun ALT'yi normalin 2 katına çıkartması ferritini yüksek olan hastalarda görülmüş; ferritini yüksek olmayan hastalarda ise hepatit C geçirmiş olsun olmasın görülmemiştir (12). Yan etkiler için izlemde haftalık kan sayımı, ilk 6 ayda aylık, daha sonra 6 ayda bir ALT, 3 ayda bir ferritin, yıllık karaciğer demiri, yıllık kalp demiri (>10 y) önerilmektedir.

### **Deferasirox (Exjade)**

Türkiye'nin de 85 vaka ile katıldığı, çok uluslu bir yıllık randomize Faz III çalışmasında 586 transfüzyona bağlı demir yükü olan talasemili hastanın Deferasirox ile tedavisi sırasında hastaların ikisinde ALT normalin 2 katına çıktığından ilaç kesilmiştir. Yetersiz dozlarda karaciğer demir yükü arttığından karaciğer enzimleri yükselebilir, bu durumda deferasiroz dozu artırılır. İzlemde aylık serum kreatinin, aylık ALT, aylık ferritin, yıllık karaciğer demiri, yıllık kalp demiri (>10y) önerilmektedir (13).

### **KAYNAKLAR**

1. Lazo M, Selvin E, Clark JM. Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results. *Ann Intern Med.* 2008; 4;148(5):348-52.
2. Giannini E et al.: Validity and Clinical Utility of the Aspartate Aminotransferase–Alanine Aminotransferase Ratio in Assessing Disease Severity and Prognosis in Patients With Hepatitis C Virus–Related Chronic Liver Disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:2:218-224.
3. Prati D, Taioli E, Zanella A. et al.: Updated Definitions of Healthy Ranges for Serum Alanine-Aminotransferase Levels *Ann Intern Med.* 2002;137:1-9.
4. Wang C-S, Wang S-T, Chang TT et al.: Smoking and Alanine Aminotransferase Levels in Hepatitis C Virus Infection. Implications for Prevention of Hepatitis C Virus Progression. *Arch Intern Med.* 2002;162:811-815
5. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999, 212:227-34.
6. Telfer PT, Prestcott E, Holden S et al. 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.
7. Cappellini, M.D., Cohen, A., Piga, A et al.: A Phase III study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with b-thalassemia. *Blood* 2006, 107, 3455–3462.
8. Prati D, Maggioni M, Milani S et al.: Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent  $\beta$ - thalassemia. A multicenter study of 117 cases. *Haematologica.* 2004;89:1179-1186
9. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*, 2000, 343:327-31.
10. Perifanis V, Tziomalos K, Tzatra I et al.: Prevalence and severity of liver disease in patients with " " thalassemia major. A single-institution fifteen-year experience. *Hematologica*, 2005; 90:1136-1138
11. Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood*, 2002,1;100(5):1566-9.
12. Cohen AR, Galanello R, Piga A et al.: Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone *Blood.* 2003; 102:1583-1587.
13. Cappellini, M.D., Cohen, A., Piga, A et al.: A Phase III study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with b-thalassemia. *Blood* 2006, 107, 3455–3462.