

TALASEMİDE DEMİR YÜKÜ VE ŞELASYON

Prof. Dr. Yeşim Aydınok

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Pediatrik Hematoloji BD
Talasemi Federasyonu Genel Sekreteri
yesim.aydinok@ege.edu.tr

Vücudumuzdaki biriken demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma yoktur. Transfüzyona bağımlı anemilerde demir birikimi, splenektomisiz olgularda 0.5 mg/kg/gün ve splenektomili olgularda 0.4 mg/kg/gün kadardır. Transfüzyonlarla kazanılan demir ilk olarak, görece zararsız olduğu, kemik iliği ve retikuloendotelial sistem (karaciğer ve dalak) makrofajları tarafından depolanır. Retikuloendotelial sistemin 10-15 gram civarında olan depolama kapasitesi aşıldığında, demir makrofajlardan plazma transferrinine verilir ve oradan da parankimal hücrelere girerek doku hasarına neden olur.

Aşırı demir yüklü olgularda, transferrinin demir taşıma kapasitesi dolmakta ve transferrine bağlı olmayan demir (serbest demir, non-transferrin bound iron, NTBI) oluşmaktadır. Parankimal hücrelerdeki demir (labil demir havuzu) artınca, bir korunma mekanizması olarak, transferrin demirinin hücre içine girişi engellenir. Ancak transferrine bağlı olmayan serbest demirin (NTBI) hücrelere girişi, üstelik transferrin demirinden çok daha hızlı olarak devam eder. Böylece labil demir havuzunun kontrol edilemez genişlemesi, oksiradikal oluşumunu başlatarak demir toksisitesine neden olur.

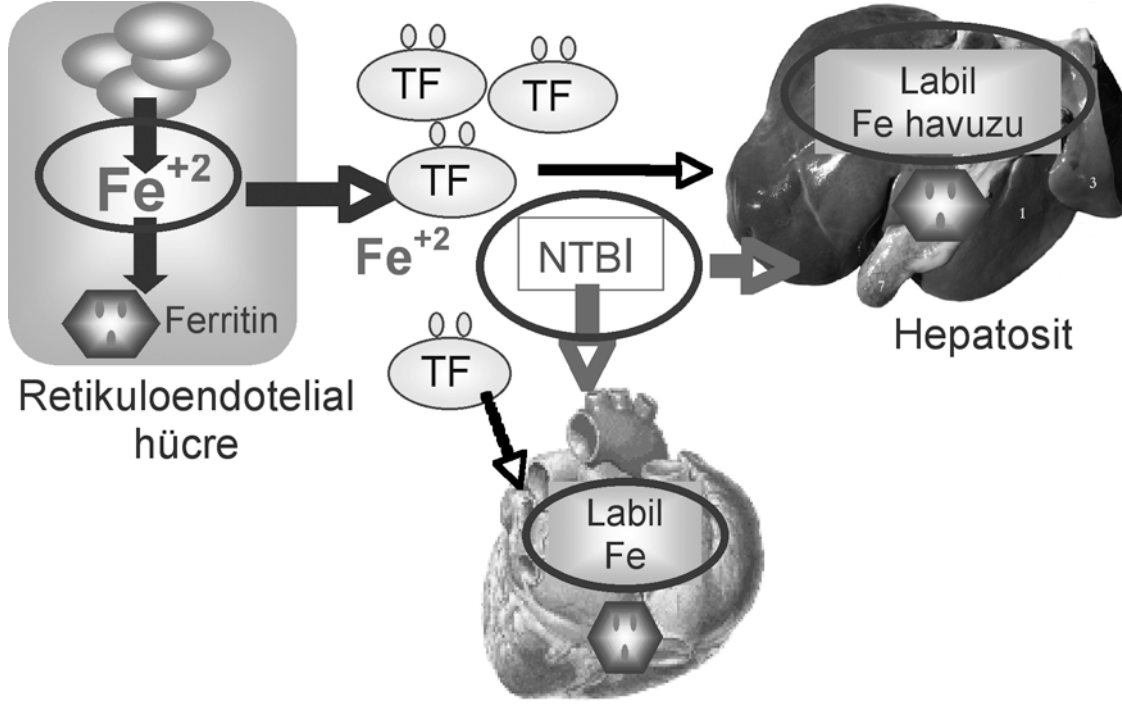
Demir yükü olan olgularda, demir toksisitesinden sorumlu tutulan parankimal labil demir havuzu, transferrine bağlı olmayan plazma demiri ve retikuloendotelial sistemden salınan demir, demir şelasyonunun başlıca hedeflerini oluşturmaktadır (Şekil 1).

Demir şelasyon tedavisinin amacı, demir yükünü, toksik etkisinin olmadığı, güvenli doku demir seviyelerinde sürdürmek ve bu amaca ulaşıncaya kadar aşırı demiri detoksifiye ederek, organizmayı demir toksisitesinden korumaktır (1,2,3).

Demir yükünün saptanması

Optimum demir şelasyonunun sürdürülmesi için, vücut demir yükünün doğrulukla saptanması gerekir. Bu amaçla demir birikiminin direk ve indirek göstergelerinden yararlanılır.

Serum Ferritin: Vücut demir depolarının en sık kullanılan indirek göstergesidir. Normal olarak ferritin düzeyleri, depo demirinin azalması ile düşüş gösterirken depo demir birikimi ile beraber artış gösterirken, talasemi intermedia ve karaciğer hastalığında vücut demir yükünü doğrulukla yansıtamayabilir. Uzun süreli ferritin izlemi, vücut demir yükündeki dalgalanmalarla ilgili fikir verecektir. Demir şelasyon sağaltımıyla serum ferritin düzeylerinin 500-1000µg/ml düzeyinde sürdürülmesi hedeflenmektedir. Talasemi olgularında vücut demir yükünün monitorizasyonu için, serum ferritin düzeyleri 3-4 ay aralarla, yılda 3-4 kez ölçülmelidir.



Şekil1. Retikuloendotelial hücrelerin depolama kapasitesi aşıldığında, eritrosit katabolizmasından açığa çıkan demir, plazma transferrinine bağlanarak parankimal hücrelere girer. Parankimal hücrelerdeki, katabolik olarak aktif, labil demir havuzu genişler ve transferrin demirinin hücre içine girişi engellenir. Ancak transferrin (TF) saturasyonu dolunca, transferrine bağlı olmayan serbest demirin (non-transferrin bound iron, NTBI) hücre içine girişi devam eder ve bu durum labil demir havuzunun aşırı genişlemesine yol açarak, oksiradikal oluşumunu katalize eder. Oksiradikaller, lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi hemen tüm hücresel komponentleri hasarlandırarak hücre nekroz ve fibrozisine neden olur.

Karaciğer demir yoğunluğu: Vücut demirinin büyük bölümü karaciğerde depolandığından, karaciğer demir yoğunluğunun, vücut demir yükünün en güvenilir göstergesi olduğuna inanılır. Karaciğer biyopsi preparatında demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometri (AAS, AES) ile kimyasal ölçümü sağlanabilir (4). Ancak biyopsi materyalinin 0.4 mg kuru karaciğer ağırlığından daha küçük olduğu örneklerde demir görece yüksek bulunur. Ayrıca, orta veya şiddetli karaciğer fibrozisi varlığında, fibrotik bantlara düşen biyopsi örneğinde demir yanıltıcı olarak düşük bulunabilir (5). Bu yüzden, karaciğer demirini doğrulukla ölçen non-invaziv bir teknik tercih nedenidir. Her ne kadar, Super-conducting Quantum Interference Device (SQUID), karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, non-invaziv bir teknik olarak kabul edilmekteyse de çok pahalı ve uygulaması zor bir teknolojidir. Bu nedenle yaygın klinik kullanıma uygun değildir (6). Magnetik rezonans görüntüleme (R2 MRI), 1.8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptayan bir teknik olarak standardizasyon ve validasyonunu tamamlamıştır (7). Ancak MRI sekanslarının demir yoğunluğu için analizinin bir bedel ödenerek sağlanabilmesi, günümüzde daha yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Karaciğer

demir yoğunluğunun 3.2-7.0 mg/g kuru karaciğer ağırlığı düzeyinde korunması hedeflenmektedir.

Kardiyak demir birikimi: Talasemik olgularda, kalp demir birikimi ile ilişkili aritmiler ve kalp yetmezliği en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Bu yüzden myokardial demir birikimini ölçen non-invaziv teknikler, kardiyak riski belirlemede yardımcı olabilir. Kardiyak T2* MRI, gradient echo görüntülerle kalp demir yoğunluğunu saptamada standardize ve validiye bir yöntemdir. MRI T2*'ın 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 (8). Nitekim kalp yetmezliği bulunan talasemik olguların çoğunda (%89), kalp MRI (T2*) şiddetli demir birikimine işaret etmektedir. Buna karşın, karaciğer (R2 MRI) ve kalp demir birikimi (MRI T2*) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bundan öte, bazı olgularda, karaciğer demir yoğunluğu düşük iken şiddetli kardiyak demir birikimi gözlenmiştir. Serum ferritin, karaciğer demir yoğunluğu ve kardiyak fonksiyonlar (LVEF) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (9,10).

Tüm bu bulgular, serum ferritin seviyeleri yanısıra, yılda 1 (en fazla 2) kez karaciğer ve 10 yaş üzerinde kalp demir yoğunluğu izleminin, demir şelasyon sağaltımının yönetiminde, demir yükünü güvenli optimum seviyelerde korumak yönünde, avantaj sağlayabileceğini göstermektedir.

Demir Şelasyonuna Başlama

Demir şelasyonu, düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12 - 15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 µg/L düzeyine ulaştığında başlatılır. Demir şelasyon kararında karaciğer demir yoğunluğunun saptanması koşul değildir. Karaciğer demir yoğunluğunun ölçümüne, serum ferritin düzeylerinin gerçek vücut demirini yansıtmada yetersiz kaldığı yönünde şüphe olduğunda, demir şelasyonunu daha iyi yönetmek için başvurulabilir. Biyopsi örneğinde biyokimyasal olarak veya günümüzde non-invaziv bir yöntem olarak tercih nedeni olan R2 MRI ile karaciğer demir birikimi >3.2 mg/g karaciğer kuru ağırlığı ise demir şelasyonu başlatılır.

Demir Şelasyonunun Sürdürülmesi

Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500 - 1000 µg/L seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir. Serum ferritin seviyelerinin 15 yıl boyunca, ölçümlerin >2/3'ünde <2500 µg/L kaldığı olgularda, kardiyak hastalısız yaşam şansı %91 ve >2500 µg/L bulunanlarda %20 olarak bulunmuştur (11). Normal karaciğer demiri 0.2-1.6 mg/g kuru ağırlıktır. Şelatör toksisitesinden kaçınmak için, demir şelasyonunda karaciğer demirini normal seviyelerde sürdürmek hedeflenmemelidir (12). Karaciğer demirinin >15 mg/g kuru ağırlık olduğu olguların kardiyak hastalık ve erken ölüm riski taşıdığı kabul edilir (13). Karaciğer demirinin 7-15 mg/g kuru ağırlık olduğu olgular hepatik fibroz, diyabetes mellitus gibi demir yükünün diğer komplikasyonları için yüksek risk taşırlar (14). Karaciğer demirinin 3.2–7.0 mg/g kuru ağırlık olduğu heterozigot herediter hemokromatoz olguları komplikasyonsuz, normal bir yaşam süresine sahiptir (2).

Bu deneyimlerden yola çıkılarak, transfüzyonel demir yüklü olgularda, karaciğer demirinin 3.2-7.0 mg/g kuru ağırlık seviyelerinde sürdürülmesi istenir. Kardiyak demir birikimi ve karaciğer demir yoğunluğu arasında ilişki gösterilememiştir (9). Bu nedenle, 10 yaş üzerinde yılda bir kez kalp demir yoğunluğunun değerlendirilmesi, demir şelasyonunun yönetimine katkı sağlayabilir. Kalp MRI T2* ile kalp demirinin >20 milisaniye olması (demir birikiminin olmaması) istenir. Myokoardial demirin 10 milisaniyenin altında olması ise kardiyak hastalık riskinin yüksek olduğuna işaret eder (10).

İzlem kriteri	İzlem sıklığı	Şelasyona başlama	Şelasyon hedefi
Ferritin (µg/L)	X3-4/yıl	≥1000	500 -1000
R2 MRI (mg/g kuru ağı)	1/yıl	≥3.2	3.2 7.0
T2* MRI (msn)	1/yıl (>10 yaş)	-	>20

Talasemi İntermedia'da Şelasyon Yönetimi

Demir birikiminin, kemik iliği hiperaktivitesi sonucu, gastrointestinal demir emiliminin artışı ile ilişkili olduğu talasemi intermedia olgularında, talasemi major olgularına göre demir daha yavaş birikime uğrar (15). Serum ferritin düzeyleri ise vücut demir birikimini yansıtmada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, serum ferritin değerleri 500-1000 µg/L bulunan olgularda karaciğer demir düzeyinin ölçümü önerilir. Karaciğer demir yoğunluğu >7 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerinde olan olgularda demir şelasyonu başlatılır. Bu olgularda demir birikiminde azalma çok daha hızlıdır ve Desferrioksamin (DFO) şelasyonu (25-35 mg/kg/g x2-3/hafta) nadiren 18 aydan daha uzun süre gereklidir. Deferipron'un (DFP) talasemi intermedia olgularında vücut demirini etkin bir şekilde azaltmada başarılı olduğu gösterilmiştir (16)

Demir Şelatörleri ve Klinik Kullanımı

İdeal Demir Şelatörü;

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

Desferrioksamin (DFO) (Desferal®, Novartis, İsviçre)

DFO'nin 1970'lerin ortalarında şekillenen uygulaması –bir taşınabilir pompa aracılığıyla 8-12 saatlik subkutan infüzyonu- talasemik olguların yaşam süre ve kalitelerini iyileştiren ve

hatta yaşam eğrilerini normal popülasyonunkine yaklaştıran bir dönüm noktası olmuştur (11,17,18,19,20,21).

DFO kimyasal yapısı: Desferal hekzadentate (6 dişli) bir demir şelatörüdür. Tek bir Desferal molekülü, bir demir atomunun 6 koordinasyon alanının tamamını bağlar ve stabil bir demir şelatör kompleksi oluşturur. Desferal hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı bir şelatördür. Bu nedenle, oral emilimi yoktur. Plazma klirensi çok hızlıdır. Bu nedenle standart uygulanımı, s.c. ve uzun süreli infüzyon yoluyla yapılır. Desferal üriner ve feçes yoluyla atılır.

DFO'nin uygulanması: DFO 500 mg'lık flakonlarda bulunur ve distile su ile sulandırılarak hazırlanır. Bunun için 500 mg Desferal flakona 1ml distile su eklenir ve iyice çalkalanır. Ardından 4ml distile su eklenerek 5 ml'e tamamlanır ve böylece %10'luk berrak solüsyon haline getirilir. DFO bu haliyle kullanıma hazırdır. %10 solüsyon halinde 7 gün süreyle fiziksel olarak stabildir. DFO hazırlanmasını izleyerek 24 saat (steril koşullarda hazırlanmış ise 7 gün) süreyle kullanılabilir. Desferal solüsyonu asidik olup %10'dan daha yüksek konsantrasyonlarda verilmesi lokal reaksiyonları (kızarıklık, ağrı, kaşıntı, şişlik) artırır.

DFO solüsyonu konvansiyonel pilli pompalar (Desferal pompası) ile 8-12 saat veya daha hafif, sessiz balon pompalar (Desferal infusor) ile 24 – 48 saat devamlı subkutan veya intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilir. Seçilecek infüzyon şekli, hastanın uyumu ve demir yükü ile birlikte şekillendirilecektir. Tek kullanımlık balon pompalar ile DFO infüzyonunun maliyeti yüksektir. Bununla beraber, hastanın yaşam kalitesini ve DFO'ye uyumunu artırıyorsa önerilir. İntravenöz infüzyon için periferik damar yolları kullanılmamalıdır. DFO periferik damarlarda tromboflebitis ve fibrozis oluşturur. İntravenöz kullanılması ancak santral venöz katater aracılığıyla (port katater) uygundur. Subkutan uygulama için periumbikal bölge, üst kol veya üst bacak seçilir. Subkutan infüzyon, "kelebek iğne no:21" veya "Thala-set" ile sağlanır. İnfüzyon yerinin ve iğnenin 24 saat aralarla değiştirilmesi gerekir. Kelebek iğne kullanılıyorsa, iğnenin 45° açı ile derin subkutan uygulanması önerilir. İğnenin yüzeysel yerleştirilmesi lokal reaksiyonları artırır. İğnenin yerleştirilmesi sırasında duyulan ağrıyı önlemek üzere lokal olarak Emla krem kullanılabilir. İğnenin yeri 24 saat aralarla düzenli olarak değiştirilmelidir.

Doz ve sıklığı: Düzenli transfüzyon programındaki demir yüklü olgularda ideal DFO sağaltımı, haftanın 7 günü ve 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde derin subkutan uygulamadır. Bununla beraber haftanın mutlaka en az 5 günü uygulanması yaşamsaldır (19).

DFO infüzyonu küçük çocuklarda 25-35 mg/kg dozda başlatılmalı ve 5 yaşından sonra en fazla 40 mg/kg'a ve büyüme tamamlandıktan sonra 50 mg/kg'a kadar yükseltilmelidir. Gereksiz DFO sarfından kaçınmak için, DFO dozu en yakın olduğu 500 mg'a ayarlanır.

Yaş (yıl)	Demir Yüğü		DFO Şelasyonu (Gün x / Hafta)	DFO dozu (mg/kg)
	Ferritin (µg/L)	KDY* (mg/g d.w.)		
<5	<500	<3.2	-	-
	500 - 1500	3.2 – 7.0	X5	25
	1500 - 2500	7.0 -15.0	X6	35
	>2500	>15.0	X7	35
5-10	<500	<3.2	-	-
	500 - 1500	3.2 – 7.0	X5	40
	1500 - 2500	7.0 -15.0	X6	40- 50
	>2500	>15.0	X7	50
>10	<500	<3.2	-	-
	500 - 1500	3.2 – 7.0	X5	40
	1500 - 2500	7.0 -15.0	X6	40 -50
	>2500	>15.0	X7	50 - 60

* Karaciğer demir yoğunluğu

Serum ferritin düzeylerinin 2500 µg/ml üzerinde ve/ veya karaciğer demir yoğunluğu 15 mg/g kuru ağırlık üzerinde olan ve/veya kardiyak hastalığı bulunan (kalp yetmezliği, ciddi aritmi, LVEF<%50) olgularda, haftanın 7 günü DFO şelasyonu gereklidir. Yüksek riskli bu olgularda, konvansiyonel DFO dozu ile (50-60 mg/kg) 24 saat sürekli DFO şelasyonu önerilir. Bu uygulama eğer tolere edilebilirse subkutan yolla veya "Port katater" yerleştirilerek intravenöz yolla sağlanır.

Demir yükü ile ilişkili kardiyak hastalığı bulunan olgu grubunda, standart DFO şelasyonu ile kardiyak fonksiyonlarda iyileşmeye ait tatmin edici kanıt bulunmamaktadır. Bir çalışmada, kardiyak hastalık belirdikten sonra 3.6 yıl yaşam sadece %29 bulunmuştur (23). DFO plazma klirensi çok hızlı olduğundan, yüksek demir yüklü olgularda, DFO infüzyonun sonlandırılmasını izleyerek toksik demir kısa sürede plazmada belirlemektedir. Toksik demiri kontrol altında tutmak üzere kardiyak hastalık grubunda, standart dozun (50-60 mg/kg/gün) devamlı intravenöz infüzyonu ile 13 yılda %61 sağkalım bildirilmiştir (23).

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

Kan transfüzyonu ile eş zamanlı i.v. DFO infüzyonu: Yüksek demir yüklü (ferritin > 2000 µg/L) olgularda kan transfüzyonlarıyla eş zamanlı olarak aynı damar yolundan (aynı setten), 40 mg/kg DFO (total 1-2 gr), 100 cc isotonik sodyum içinde, i.v. infüzyon yoluyla verilir. Bu şekilde DFO infüzyonunun gaita ile demir atılımını arttırdığı bildirilmektedir.

DFO'nin istenmeyen etkileri ve izlenmesi:

Serum ferritin ve teropötik indeks: Ferritin düzeyleri, 1000 µg/L altında olduğu olgularda DFO toksisite riski artmaktadır. Bu olgularda, DFO toksisitesini önlemek için daha düşük doz ayarlaması gereklidir. Teropötik indeks değeri <0.025 olacak şekilde günlük DFO dozu düzenlenir (24).

$$\text{Teropötik İndeks} = \frac{\text{ortalama günlük DFO dozu (mg/kg)*}}{\text{Serum ferritin düzeyi (µg/L)}} < 0.025 \text{ olmalıdır}$$

$$[*\text{Ortalama günlük doz} = \frac{\text{önerilen DFO dozu x gün /hf}}{7}]$$

Görme ve işitme sorunları: DFO'nin demir yükünün derecesi ile uyumlu uygun dozlarda uygulanması yanısıra, görsel ve işitsel toksisite yönünden de olguların monitorizasyonu gereklidir. Düşük demir yükünde yüksek DFO rejimlerinde yüksek frekanslarda sensori-neural işitme kayıpları görülmüştür. DFO kullanımında, şelasyon başlanmadan önce ve sonrasında yılda bir kez odimetri yapılması önerilmektedir. Sensori-neural işitme kaybı erken dönemde yakalanırsa geri dönüşümlüdür (24).

Retinal ve optik sinir hasarı ve bazen pigmenter retinal değişiklikleri kapsayan, görme ile ilgili problemler genellikle düşük demir yükünde yüksek dozlarda DFO uygulaması ile ilişkilidir. Kan - retinal bariyeri etkileyen, diabet gibi ilave risk faktöre sahip olgularda daha sık gözlenir. Okuler toksisitede subjektif yakınmalar; Görme keskinliğinin azalması, gece körlüğü, ışık ve renk duyusu kaybı, görme alanı kaybı ve kotomaşeklindedir. DFO şelasyonunda, yılda bir kez fundoskopi ve elektoretinografi ile, subjektif yakınmalar başlamadan önce okuler toksisite saptanır (25).

Okuler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelineye kadar DFO sağaltımı sonlandırılmalıdır. Üç ay sonraki kontrolde stabilizasyon veya regresyon saptanırsa, DFO daha düşük dozlarda ve odio-vizuel fonksiyonların yakın monitorizasyonu ile tekrar başlatılır (16).

Lokalle reaksiyonlar: Subkutan infüzyon alanında, ciltte şişlik ve kızarıklık şeklinde lokal reaksiyonlar gözlenebilmektedir. Bu durum genellikle DFO'nin %10'dan daha yüksek konsantrasyonlarda hazırlandığı koşulda ortaya çıkar. Sulandırıcı distile suyun miktarı artırılarak, DFO'nin daha az yoğun konsantrasyonlarda hazırlanması yararlı olabilir. Bazen lokal reaksiyonlar bir sorun olmaya devam eder ki bu durumda, hazırlanan DFO infüzyonu içine metil prednisolon (20 mg/2cc Prednol-L ampul) 2 mg = 0.2 cc = insulin enjektörü ile 8U karıştırılması lokal reaksiyonları ortadan kaldırır.

Yersinia ve diğer enfeksiyonlar: Demir aşırı yükünde yersinia enfeksiyonu riski artmıştır ve bu risk DFO sağaltımı ile daha da artar. Karın ağrısı, ishal ve ateş yakınmaları olan olgularda, uygun gaita örnekleri, kan kültürleri veya serolojik testlerle yersinia enfeksiyonu ekarte edilinceye kadar DFO sağaltımı sonlandırılmalıdır. Yersinia spesifik kültür koşulları gerektirdiğinden (22 0C' de 48 saat süreyle kültür izlenmelidir), laboratuvar yersinia için uyarılmalıdır. Yersinia enfeksiyonu şüphesinde uygun antibiyotik sağaltımı başlatılmalı (3. jenerasyon sefalosporin) ve enfeksiyon ortadan kalkıncaya kadar DFO uygulanmamalıdır. Enfeksiyonun tekrarını önlemek üzere, ko-trimaksazol veya siproflaksasin gibi uzun süreli antibiyotik sağaltımı bazen gereklidir. Ateş, yersinia enfeksiyonu için tek değişmez bulgudur. Ayrıca, Klebsiella gibi başka mikroorganizmalar da ferrioksamin demirini kullanarak çoğalabilirler. Bu nedenle, nedeni açıklanamayan ateş varlığında, neden tanımlanıncaya kadar DFO sağaltımının sonlandırılması uygun olur (26).

Kemik ve büyüme üzerine etkileri: DFO kullanımı talasemi major olgularında genellikle demir yükünü azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Büyüme hızında azalma ile beraber rahitis benzeri kemik değişiklikleri ve distal ulnar, radial ve tibial metafizlerde radyolojik anomaliler tanımlanmıştır. Vertebral büyüme geriliği (trunkal kısalık) veya vertebral demineralizasyon ile ilişkili ılımlı değişiklikler ve vertebralarda düzleşme bildirilmektedir. Büyüme hızında azalma ve spinal, metafizer değişikliklerin görüldüğü olgularda DFO dozunun 25-35 mg/kg x4 /haftaya düşürülmesinin büyüme hızını arttırdığı bildirilmektedir. Büyüme tamamlanıncaya kadar DFO dozu 40 mg/kg/g'ü aşmamalıdır (27). Yılda 1 kez, el bilek, diz ve torakolumbosakral grafi çekilmeli ve kemik yaşı ile birlikte pediatrik radyolog ve endokrinolog tarafından değerlendirilmelidir (28).

Diğer istenmeyen etkiler: Ateş, kas ağrısı gibi jeneralize reaksiyonlar tanımlanmıştır. Nadiren anafaktik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu olgular desensitize edildikten sonra düzenli şelasyon programlarına dönebilirler (29). Nadiren yüksek dozlarda DFO verilen olgularda böbrek yetmezliği ve interstisyel pnömoni tanımlanmıştır. Port kateteri olan olgularda, DFO'nin ani bolus enjeksiyonu akut kollapsa neden olabileceğinden sakınılmalıdır (30,31).

Deferipron (DFP) (Ferriprox®, ApoPharma, Kanada, Kelfer®, Cipla, Hindistan)

DFP 1987'de ilk kez klinik çalışmalarda kullanılmıştır. 1994'ten beri Hindistan'da lisanslı demir şelatörüdür. 1999'da EMEA, "DFO tedavisinin kontrendike olduğu veya DFO ile ciddi toksisite gösteren olgulardaki demir yükünün tedavisi" için sınırlı onay vermiş ve 2004'te endikasyonu "Standart tedavinin yetersiz kaldığı, tolere edilemediği veya kabul edilemez olduğu demir yükünün tedavisi" nde kullanılabileceği şeklinde genişletilmiştir. Türkiye'de 2004 yılından beri ruhsatlı demir şelatörüdür ve 2006'da T.C. Sağlık Bakanlığı, demir yüklü olgularda ilk basamak tedavi olarak kabul etmiştir. Halen sadece tablet formunda bulunduğundan 6 yaş altı çocuklarda deneyim bulunmamaktadır. Likid formulasyonun mart 2007'de Avrupa'da piyasaya girmesi beklenmektedir. Bu daha küçük yaş gruplarında deneyimi olanaklı kılacaktır.

DFP'nun kimyasal yapısı: DFP bidentate bir demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 3 deferipron molekülü gerekir. Deferipron, küçük ve lipofilik bir şelatördür. Oral alımını izleyerek barsaklardan emilir, plazma klirensi 3 dozda kullanımında, yeterli plazma konsantrasyonlarının sürdürülmesini sağlayacak kadar uzundur. Lipofilik oluşu doku penetransının daha iyi olmasını sağlamaktadır. Glukuronidasyonunu izleyerek başlıca böbrekler yoluyla atılır.

DFP'nun uygulanması: DFP 500 mg, bölünebilir tbl formunda bulunmaktadır. 75-100 mg/kg/g bölünmüş dozlarda (8 saat aralarla), ana öğünlerle, bol su ile alınması ve hergün kullanılması önerilir. DFP önerildiği standart dozlarda, bazı olgularda vücut demir yükünü kontrolde yetersiz kalabilmektedir (32,33). Bu durumda DFO ile kombine kullanılması klinik etkinliğini arttırmaktadır (34,35,36,37,38,39,40,41). DFP'nun 75 mg/kg/gün dozda başlanması önerilir. Bu dozların demir yükünü kontrol altına almada yetersiz bulunması halinde doz 100 mg/kg/g'e yükseltilebilir. DFP yüksek dozlarında (100 mg/kg), tolerabilite ve yan etki açısından standart doz (75 mg/kg) uygulamadan farklı bulunmamıştır (42). DFP'nun yüksek dozda da etkisiz kalması halinde DFO ile kombinasyon tedavisi seçilebilir. Hastanın demir yükü ile ilişkili olarak, konvansiyonel dozlarda (40-60 mg/kg/g) DFO, haftanın 2-7 günü DFP'la beraber kullanılabilir. Kombinasyon tedavisi, aynı gün içinde eş zamanlı veya ardışık (gündüz DFP ve gece DFO infüzyonu) düzenlenebilir. Kombinasyon tedavisi, alterne tedavi temelinde de (haftanın 4-5 günü DFP ve kalan 3-2 günü DFO) uygulanabilir (43). Kombinasyon tedavisi, gebelik veya kök hücre nakline hazırlık gibi demir yükünün hızla uzaklaştırılması istenen durumlar için de iyi bir şelasyon modelidir.

DFP'nun kardiyoprotektif etkisi: Karaciğer demir düzeyi 15 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerine çıktığında, demir kalpte birikime başlar. Bu nedenle vücut demir yükünü kontrol altında tutmak, kalp demir birikimini önleyecektir. Kalp demir birikimi olan olgulardaysa, kalp demirini uzaklaştırmada, daha lipofilik ve daha küçük bir molekül olan DFP'nun kardiyak demiri uzaklaştırmada DFO'den daha etkili olduğu ileri sürülmüştür. DFP'nun görece yüksek dozlarda (92 mg/kg/g) kullanıldığı, bir yıl süreli prospektif randomize bir çalışmada, DFP grubunda kardiyak demir miktarında azalma, standart DFO kullanımına göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca DFP grubunun LVEF'daki artış, DFO grubundan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (42). Bu çalışma sonuçları, Anderson ve ark'nın (44) retrospektif çalışması ve Borgna-Pignatti'nin (45) DFP'la kardiyak hastalıksız yaşama dair verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, DFP'nun kardiyak demiri uzaklaştırmada DFO'den daha hızla etkili olduğu sonucuna ulaşılabilir.

DFP yan etkileri:

- Agranulositoz / Nötropeni; DFP kullanımı sırasında 7-10 gün aralarla hemogram kontrolü uygundur. DFP'nun en ciddi yan etkisi agranulositozdur. Genellikle tedavinin ilk aylarında ve splenektomili olmayan olgularda daha sık tanımlanmaktadır (33, 46). Çok merkezli ve bir yıl süreli prospektif çalışmada, agranulositoz insidansı %0.5 bulunmuş (446) ve aynı çalışma 3 yıl daha sürdürüldüğünde ilave vaka gözlenmemiştir

- (32). Aynı çalışmada, nötropeni ilk yıl içinde % 4.8 iken (33), çalışma 4 yıla tamamlandığında nötropeni olguların %8.5'da gözlenmiş (46). Kombine tedavinin uygulandığı prospektif bir çalışmada agranulositoz oranı %3.8 olarak bildirilmiştir (35) ancak kombine tedavide agranulositoz insidansının daha yüksek olduğunu söyleyebilmek için daha fazla gözleme gereksinim vardır. Tam kan sayımına göre;
- Absolü nötrofil sayısı $0,5 - 1,5 \times 10^9/L$ (nötropeni) saptanırsa, ilaç sonlandırılmadan ertesi gün kan sayımı tekrarlanır.
 - Absolü nötrofil $>1,0 \times 10^9/L$ kaldığı sürece ilacın sonlandırılması gerekmez ancak daha yakın izlenir.
 - Kontrol absolü nötrofil sayısı $<1,0 \times 10^9/L$ ve $>0,5 \times 10^9/L$ ise ilaç sonlandırılır ve nötropeniden çıkış izlenir. Nötrofil sayısı 7-10 gün içinde yükseliş gösterir ve normal seviyelere ulaşırsa DFP tekrar başlanabilir.
 - Kontrol absolü nötrofil sayısı $<0,5 \times 10^9/L$ ise DFP sonlandırılır ve bir daha başlanması önerilmez.
 - Absolü nötrofil sayısı $<0,5 \times 10^9/L$ (agranulositoz) bulunursa, DFP sonlandırılır ve
 - ertesi gün sayım tekrarlanır. İkinci sayım da agranulositozu doğrularsa, DFP sonlandırılır ve bir daha başlanması önerilmez.
 - (Absolü nötrofil sayısının manuel olarak -mikroskopta normoblastlar çıkarıldıktan sonra, gerçek lökosit sayısında, granulosit yüzdesi üzerinden- hesaplanması önerilir)
 - Nötropenik olguda, 1 saatten uzun süreli $>38,0C$ veya bir kez $>38,5,0C$ aksiller ateşin varlığı febril nötropeni kabul edilerek enfeksiyon odağı araştırılır, kan, idrar, boğaz ve ishal durumunda gaita KAB alınarak geniş spektrumlu antibiyotik sağaltımı planlanır. Febril nötropeni (sepsis) ve/veya uzamış nötropeni (>10 gün) durumunda, G-CSF $5\mu g/kg/g$ s.c. uygulaması dikkate alınır.
 - Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma; ALT düzeylerinde geçici dalgalanmalar beklenebilir. Genellikle ilacı sonlandırmayı gerektirmeden kontrollerde spontan olarak bazal düzeylere gerilemektedir. ALT düzeylerinde yükseliş eğiliminde, enzim seviyelerini haftada bir kez izleme almak ve $ALT > 10$ normalin üst seviyesini aşarsa DFP'nu geçici olarak sonlandırmak ve başka bir etyolojik faktörün varlığını (viral) araştırmak uygun olur. ALT düzeyleri normale döndükten sonra ilaç tekrar başlanabilir. Nadiren ilacın tamamen sonlandırılmasını gerektirir.
 - Bulantı ve Kusma; DFP'nun en sık yan etkisidir (35). Özellikle ilacın ilk başladığı haftalarda karşılaşılar ve kısa sürede tolerans gelişir. Toleransı arttırmak amacıyla; günlük ilaç dozu 4'e bölünür ve/veya geçici olarak azaltılır. İlacın tok karına ve büyük bir bardak suyla alınması sağlanır. Orta-şiddetli bulantı/kusma olursa Metaklopramid eklenir. Bulantı ve kusmanın tüm önlemlere karşın ısrarla devamı, ilacın sonlandırılmasına neden olabilir.
 - Artralji / Artrit; Serum ferritin seviyelerinin yüksek olduğu olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (47). İlk olarak nonsteroid anti-enflamatuvar eklenir. Yanıt varsa 10 gün ve/veya semptomlar yatıştıktan 2 gün sonraya dek nonsteroid anti-enflamatuvar desteği sürdürülür. Yakınmalar ısrarlı olursa ilaç dozu azaltılır. Semptomlar tamamen geriledikten sonra, ilk olarak non-steroid anti-enflamatuvar kesilir, kademeli olarak etkin Deferipron dozuna çıkarılır.

Deferasirox (ICL670) (Exjade®, Novartis)

Deferasirox, 1998'den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanılmakta olup, 2003 yılında başlatılan ve tüm dünyada 586 pediatrik ve erişkin β talasemi major'lu hastanın katıldığı Faz III çalışma sonunda (48), Kasım 2005'te, 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi (transfüzyonel hemosideroz) olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de EMEA (Avrupa Birliği) (50,51) onayını almıştır.

Deferasirox kimyasal yapısı; $Fe+3$ 'e afinitesi yüksek, tridentate demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 2 deferasirox molekülü gerekir. Suda eriyebilir tablet formundadır. Günde tek doz oral kullanımı, 24 saat yeterli şelasyon etkinliğini sürdürebilmesini sağlar. Hepatik alım ve metabolize edilmesini izleyerek (açılglukuronid) başlıca biliyer yolla ince barsağa atılır (<%10 idrarla atılmaktadır). Deferasiroks ve metabolitleri vücuttan öncelikle (dozun %84'ü) dışkı yoluyla uzaklaştırılır. Deferasiroksun ve metabolitlerinin böbrekler yoluyla uzaklaştırılan bölümü, azdır (dozun %8'i) (52,53). Zn ve Cu gibi 2 değerli elementlere afinitesi çok düşüktür.

Deferasirox'un uygulanması: 125, 250 veya 500 mg tablet formda bulunmaktadır. Önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür. Teropötik amaca ve gereksinime uygun Deferasirox dozları Tablo'da sunulmaktadır.

Önerilen başlangıç dozu	→		20 mg/kg/gün
Başlangıç dozu aşağıdaki özellikler dikkate alınarak modifiye edilebilir			
Transfüzyon gereksinimi	Teropötik amaç	Deferasirox dozu	
> 14 ml/kg/ay ERT (>4U)	Vücut demirini azaltmak	30 mg/kg/g	
< 7 ml/kg/ay ERT (<2U)	Aynı demir düzeyini korumak	10 mg/kg/g	

Deferasirox'un diğer demir şelatörleri ile kombine olarak kullanılmasının güvenilirliği ile ilgili deneyim henüz yoktur.

Deferasirox yemekten 30 dk. önce 100-200 ml suda (elma veya portakal suyu olabilir) eritilerek suspansiyon haline getirilir. Karbonatlı içecekler ve süt ile alınmamalıdır. Karbonatlı içeceklerde köpürür ve sütte yavaş çözünür. Eritilirken metal kaşık kullanılmamalıdır. İçildikten sonra, geride kalan ilaç partikülleri, az suda çalkalanıp yutulur. Tabletler çiğnenmemeli ve bütün olarak yutulmamalıdır. Aluminyumlu antiasidlerle birlikte kullanılmamalıdır. Sağlıklı gönüllülerde deferasirox ve digoksin arasında etkileşim görülmemiştir.

Aylık serum ferritin seviyeleri ile ilaç yanıtının değerlendirilmesi önerilir. 3-6 aylık izlem sonunda, serum ferritin seviyeleri temelinde, gerekirse doz ayarlaması yapılabilir. Doz ayarlamaları 5-10 mg/kg/g dozlarda arttırma veya azaltma şeklinde gerçekleştirilir. Serum ferritin 500 μ g/L düzeyin altına düşer ve ısrarla bu seviyenin altında kalırsa, ilaç sonlandırılır. 30 mg/kg/g dozların üzerinde deneyim sınırlı olduğundan dikkatle kullanılmalıdır.

Deferasirox ile demir şelasyonu: Deferasirox, hepatoseluler labil demir havuzunu ve sirkulasyondaki demiri (retikuloendotelial makrofajlardan salınan demir ve NTBI) mobilize eder. Deferasirox'un kalp hücreleri ve subseluler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir (49). Deferasirox'un DFO'ye kıyasla lipofilik olması (53) ve nispeten daha küçük moleküler ağırlığı (372 vs 657 MW) olması, hücre penetrasyonu ve demir mobilizasyonunu (uzaklaştırma) desteklemektedir (52).

Deferasirox'un yan etkileri:

- Serum kreatinini düzeylerinde artış: Klinik çalışmalarda, ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan bir artış, hastaların %36'da gözlenmiştir (48). Serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Sadece ileri yaşta ve bazal serum kreatinin düzeyleri de yüksek bulunan az sayıda olguda üst limitin üzerine çıkan değerler gözlenmiştir. Az sayıda olguda, allta yatan renal hasar ile ilişkili olduğu düşünülen böbrek yetmezliği bildirilmektedir. Bazal serum kreatinin ölçülmeli ve ayda bir kez serum kreatinin izlemi yapılmalıdır. Serum kreatinin, başlangıç bazal değerinin $>33\%$ 'ü artış gösterir ise 2 hafta sonra kontrol alınır. Serum kreatinin yine yüksek bulunursa doz 10 mg/kg azaltılır. Serum kreatinin normalin üst sınırını aşar ise doz 10 mg/kg/gün azaltılır ve 2 hafta sonra kontrol alınır. Serum kreatininde progresif artış gözleniyorsa, ilaç sonlandırılır ve duruma göre daha düşük dozdan tekrar başlanması düşünülebilir. Doz azaltılır veya ilaç sonlandırılırsa, serum kreatinin artışı normale dönmektedir. Kreatinin seviyesi bazale geriledikten sonra yine ilaç dozu yavaşça etkin olduğu düşünülen doza çıkarılabilir.
- Mide-barsak sistemi bulguları: Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi mide-barsak yakınmaları olguların %26'da gözlenmiştir (48). Hafif ve orta derecede olup, genellikle geçici ve ilacın devamı halinde tolerans gelişen bulgulardır.
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma: Klinik çalışmalarda hastaların %6'da ALT $>5x$ normalin üst sınırı ve %2'de ALT $>10x$ normalin üst sınırında bulunmuştur (48). Karaciğer fonksiyon testlerinde $>5x$ normalin üst sınırında yükselme durumunda, 1 hafta sonra testin tekrarı uygundur. ALT seviyesinde düşüş olmaması veya yükselmenin devamı halinde, olası nedenlerin gözden geçirilmesi (viral etyoloji) ve başka bir nedene bağlanamazsa ilaç dozunun 10 mg/kg azaltılması önerilir. ALT $>10x$ normalin üst sınırı olması halinde ilaç geçici olarak sonlandırılır ve testlerin normale dönmesini izleyerek daha düşük dozdan tekrar başlanabilir.
- Ciltte döküntü: Deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Daha şiddetli döküntüde, ilacı kesip, döküntü geçtikten sonra daha düşük dozdan başlayıp, yavaşça doz artımı yapmak uygun olacaktır. Çok şiddetli döküntüde, ilacın sonlandırılması yanısıra kısa süreli oral steroid uygulaması dikkate alınır.
- Lens opasitesi ve işitme kaybı: Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında (basal) ve sonra yılda bir kez funduskopi ve yarı lamba ile lensin değerlendirilmesi şeklinde göz ve odometri ile kulak bakışı önerilir.

Talasemi hastalarında, demir yükünün monitorizasyonu ve şelasyon alanındaki gelişmeler ile birlikte demir şelasyonunun optimum yönetimi mümkün olabilmekte ve bu hastalarımızın yaşam süre ve kaliteleri üzerine yansımaktadır.

Kaynaklar

1. Whetherall DJ. Pathophysiology of thalassemia. *Baillière's Clinical Hematology* 11(1): 127-46, 1998.
2. Olivieri NF. The β thalassemsias. *N Engl J Med* 341(2): 99-109, 1999.
3. Rund D, Rachmilewitz E. β thalassemia. *N Engl J Med* 353(11): 1135-46, 2005.
4. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et.al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl. J Med.* 343: 327-31, 2000.
5. Olynk JK, O'Neil R, Britton RS, Bacon BR. Determination of hepatic iron in fresh and paraffin embedded tissue: diagnostic implications. *Gastroenterology* 106: 674-677, 1994.
6. Brittenham GM, Farrell DE, Harris DE, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, Tripp JH, Bellon EM. Magnetic susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 307: 1671-5, 1982.
7. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1054: 379-85, 2005.
8. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassaemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1054: 373-8, 2005.
9. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et.al. Cardiovascular T2* magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 22: 2171-9, 2001.
10. Tanner M, Westwood MA, Galanello R, Pennell DJ. Baseline findings of CMR driven randomized controlled trial of iron chelation therapy in thalassemia major. *J Cardiovasc Magn Reson* 7: 31-2, 2005.
11. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH. Survival in medically treated patients with homozygous β thalassemia. *N Engl J Med* 1994, 331:574-578.
12. Porter JB, Huehns ER. The toxic effects of desferrioxamine. *Baillière's Clinical Hematology* 2: 459-74, 1989.
13. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW. Efficacy of desferrioxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 331: 567-73, 1994.
14. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et.al. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 110: 1304-7, 1996.
15. Hershko C, Grady R, Cerami A. Mechanism of desferrioxamine induced iron extraction in the hypertransfused rat: definition of two alternative pathways of iron mobilization. *J Lab Clin Med* 92: 144-51, 1978.
16. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997, 89(3): 739-761.
17. Hoffbrand AV, Wonke B. Results of long-term subcutaneous desferrioxamine therapy. *Baillière's Clinical Haematology. Iron Chelating Therapy*, vol 2 (2), chap. 5, 345 –362, 1989.
18. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW. Efficacy of desferrioxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994, 331: 567-573.
19. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haematol* 1996, 95: 26-36.
20. Borgna-Pignatti C, Rugolito S, De-Stafano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 850: 227-231.

21. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia register. *Lancet* 2000, 355: 2051-2052.
22. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk thalassemia. *Blood* 95(4): 1229-36,2000.
23. Olivieri NF, Snider MA, Nathan DG, et al. Survival following the onset of iron induced cardiac disease in thalassemia major. *Blood* 1995, 86; 250a.
24. Porter JB, Jaswon MS, et al. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989, 73: 403-409.
25. Arden G, Wonke B, et al. Ocular changes in patients undergoing long-term desferoxamine treatment. *Br J Ophthalmol* 1984, 68: 873-877.
26. Robins-Brown R, Prpic J. Effects of iron and desferrioxamine on infections with *Yersinia Enterocolitica*. *Infect Immunity* 1985, 47: 774-779.
27. Piga A, Luzzatto L, et al. High-dose desferoxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *European Journal of Haematology* 1988, 40: 380-381.
28. Olivieri N, Koren G, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *American Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 1992 14(1): 48-56.
29. Miller KB, Rosenwasser LJ, et al. Rapid desensitisation for desferoxamine anaphylactic reaction. *Lancet* 1981, i: 1059 (letter).
30. Koren G, Bentur Y, et al. Acute changes in renal function associated with deferoxamine therapy. *American Journal of Diseases of Children* 1989, 143(9): 1077-1080.
31. Freedman MH, Grisaru D, et al. Pulmonary syndrome in patients with thalassaemia receiving intravenous desferrioxamine infusions. *American Journal of Diseases of Children* 1990, 144: 565-569.
32. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003, 102(5): 1583-1587.
33. Ceci A, Biardi P, Felisi M, Capellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3- year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002, 118: 330-336.
34. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998, 103:361-4.
35. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. *Haematologica* 2005, 90(10): 1309-14.
36. Balveer K, Pryor K, Wonke B. Combined oral and parenteral iron chelation in beta thalassaemia major. *Med J Malaysia* 2001, 55: 493-7.
37. Alymara V, Bourantas D, Chaidos A, Bouranta P, Gouva M, Vassou A, et al. Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. *Hematol J* 2004, 5(6): 475-9.
38. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, Kelekis NL, Alexopoulou E, Papasotiriou I, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis* 2006, 36(1): 21-5.
39. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol* 2006, 85(5): 315-9.
40. Peng CT, Wu KH, Wu SF, Liang DC, Yang CP, Jang RC, et al. Deferiprone or deferoxamine vs. combination therapy in patients with beta-thalassemia major: a case study in Taiwan. *Hemoglobin* 2006, 30(1): 125-30.

41. Aydinok Y, El-Beshlawy A, von Orelli-Leber C, Czarniecki-Tarabishi C, Manz CY. A Randomised Controlled Trial Comparing the Combination Therapy of Deferiprone (DFP) and Desferrioxamine (DFO) versus DFP or DFO monotherapy in patients with thalassemia major. *Blood* 2006, 108(11): 168a.
42. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al.: Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107(9): 3738-44.
43. Aydinok Y, Nisli G, Kavakli K, Coker C, Kantar M, Cetingul N. Sequential use of deferiprone and desferrioxamine in primary school children with thalassemia major in Turkey. *Acta Haematol* 1999, 102: 17-21.
44. Anderson L.J., Wonke N., Prescott E., et. al.: Improved myocardial iron levels and ventricular function with oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine in thalassemia. *Lancet* 360, 516 – 520, 2002.
45. Borgna-Pignatti C, Capellini MD, de Stefano P, et.al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone treated patients with thalassemia major. *Blood* 107: 3733-37, 2005.
46. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. *Br J Haematol* 2000; 108: 305-312.
47. Agarwal MP, Gupte SS, Viswanathan C, et al.: Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassemia: Indian trial. *Br J Haematol* 1992; 82: 460-466.
48. Capellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with β thalassaemia. *Blood* 107; 3455-62, 2006.
49. Cabantchik ZI, Link G, Glickstein H, et al. Deferasirox: A journey into labile iron centers of living cardiomyocytes. *Blood* 106(11), 243a, 2005.
50. Exjade Basic prescribing Information Novartis pharma AG, Basel Switzerland 2005
51. EMEA prescribing information 2006
52. Exjade US product monograf 2006
53. Nick H. *Current Medicinal Chemistry* 2003, 10 1065-1076