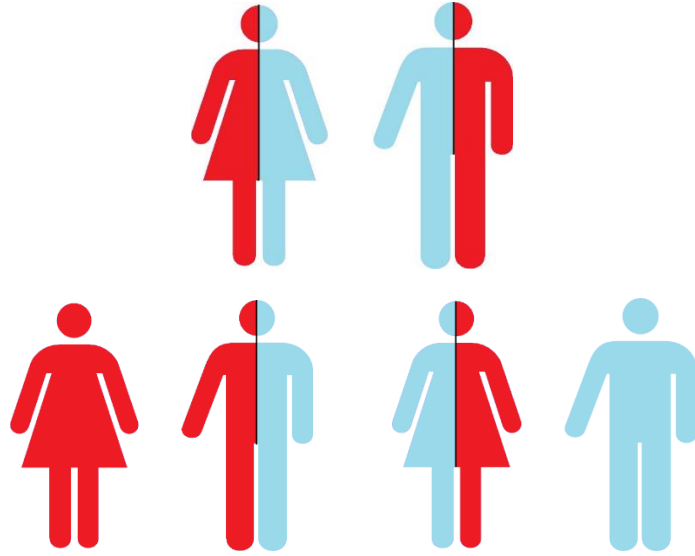




SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

TALASEMİ TANI ve İZLEM REHBERİ



2022

Bakanlık Yayın Numarası:1256

ISBN: 978-975-590-871-7

TALASEMİ TANI ve İZLEM REHBERİ

Aralık 2022

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı'na aittir. Genel Müdürlüğün yazılı izni olmadan hiçbir şekilde kitabın tümü veya bir kısmı herhangi bir ortamda yayımlanamaz ve çoğaltılamaz.

İletişim

T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı
Bilkent yerleşkesi, Üniversiteler Mah., 06800, Ankara
Tel: +90 312 458 5002,
E-posta: shgm.kan hizmetleri@saglik.gov.tr

TEŐEKKÜR

Bu rehberin hazırlanmasında emeği geçen değerli uzmanlara teőekkür ederiz.

Hazırlayanlar:

Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK

Prof.Dr. Osman Alphan KÜPESİZ

Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK

Prof. Dr. Nilgün SAYINALP

Prof. Dr. İlgen Hatice ŞAŞMAZ

Prof. Dr. Eyüp Naci TİFTİK

Editörler:

Prof.Dr. Namık Yaşar ÖZBEK

Uz.Dr. Himmet DURGUT

Uz.Dr. Ali BAL

Dt. Tuna İLBARS

İçindekiler

ÖNSÖZ.....	6
KISALTMALAR.....	7
A1. BETA TALASEMİLERDE KLİNİK BULGULAR ve TANI	9
A1.1. β - Talasemi Taşıyıcılığı:	9
A1.2. Transfüzyon Bağımlı Talasemi ve Transfüzyon Bağımlı Olmayan Talasemi:	10
A1.3. Moleküler Analiz:.....	11
A1.4. Klinik tanı:	11
A2. GENETİK DANIŞMANLIK, PRENATAL TANI ve PREİMLANTASYON GENETİK TANI	13
A2.1. Genetik Danışmanlık:	13
A2.2. Prenatal Tanı, Preimplantasyon Genetik Tanı:.....	13
B1. TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA TRANSFÜZYON KURALLARI	14
B1.1. Kanın Hazırlanması ve Temini.....	14
B1.2. Transfüzyon İlkeleri	14
B1.3. Transfüzyon ile İlişkili İstenmeyen Reaksiyonlar	16
B2. TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ NAKLİ.....	17
B3. ŞELASYON TEDAVİSİ-DEMİR ŞELASYONU	18
B4. SPLENOMEGALİ VE SPLENEKTOMİ	20
B4.1.Splenektomi Endikasyonları:	21
B4.2. Splenektomi:.....	21
C1. TALASEMİ HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	23
C1.1. Hastalık Değerlendirme:.....	23
C1.2. Tanı ve Demir Birikiminin İzlemi.....	25
C1.3. Hastalık Yönetimi	26
C2. TALASEMİ HASTALARINDA KARACİĞER HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRMESİ	27
C2.1. Hastalık Değerlendirme	27
C2.2. Demir Birikiminin İzlemi.....	28
C2.3. Öneriler	29
C3. TROMBOTİK KOMPLİKASYONLAR	29
C4. ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR.....	30
C5. AĞIZ DİŞ SAĞLIĞI ve DİŞ TEDAVİSİ	32

C6. KISIRLIK VE GEBELİK	34
C7. ENDOKRİN HASTALIKLAR	35
C8. KEMİK HASTALIĞI	38
REFERANSLAR	40

ÖNSÖZ

Talasemi özellikle Güney ve Batı bölgelerimizde oldukça sık izlenen bir hastalıktır. Ülkemizde evlilik öncesi taramalar ve prenatal tanı yöntemlerinin etkin kullanımıyla talasemili hastaların doğumu azalsa da, savaş ve benzeri sebeplerle artan mülteci toplulukları, ülkemizde bu hastalığı taşıyan bireylerin sayısında artışa neden olmuştur. Göç kaynaklı bu topluluklardaki talasemili bireylerin de izlemlerinin yapılması büyük önem arz etmektedir.

Bu rehberin amacı, talasemili hastaları izleyen hekimlerimize yol gösterici olmak ve hastaların tanı, tedavi ve takiplerinin standart hale getirilmesini sağlayarak, uygulama birliğini sağlamaktır. Rehber hazırlanırken, pediatrik ve erişkin hematoloji uzmanları tarafından hazırlanmış olan ulusal ve uluslararası güncel rehberlerin yanı sıra güncel literatürden de yararlanılmıştır.

Rehberin hazırlanmasına katkı veren uzmanlara şükranlarımızı sunar, hekimlerimize ve talasemili hastalarımıza yararlı olmasını temenni ederiz.

Prof.Dr. Ahmet TEKİN
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

KVÖ : Koryon Villus Örneklemesi

DE: Demir eksikliği

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DEXA : Dual Energy X-ray Absorbsiyometri

DFP: Deferipron

DM : Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FSH : Folikül Sitümüle Eden Hormon

GGT :Gama Glutamil Transferaz

HLA : Human Leukocyte Antigen

İKD : İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör

IVF : In Vitro Fertilizasyon

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

LH : Luteinizan Hormon

MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Eritrosit Hemoglobini)

MCV : Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PCR : Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

PIGT : Preimplantasyon Genetik Tanı

PT : Prenatal Tanı

PTH : Parathormon

RDW : Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)

SM : Splenomegali

SVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

TBOT : Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi

TBT : Transfüzyona Bağımlı Talasemi

TE : Transient Elastography

TSH : Tiroit Stimule Eden Hormon

TT : Talasemi Taşıyıcılığı

A1. BETA TALASEMİLERDE KLİNİK BULGULAR ve TANI

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin zincirlerinden birinin veya birkaçının bozuk sentezi sonucu gelişen hipokrom, mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. En sık görülen tipleri α ve β talasemilerdir. β globin zincirinin az yapılması ile seyreden talasemilere β^+ ve hiç yapılamaması ile seyreden talasemilere β^0 talasemiler adı verilir. β talasemilerde klinik sınıflama aşağıdaki gibidir:

1. Sessiz taşıyıcılık: Genetik düzeyde farklılık olsa da hematolojik olarak normaldir.
2. Talasemi taşıyıcılığı (TT): Tek gende bozukluk ile gider, hafif hipokrom mikrositer anemi izlenir.
3. Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT, talasemi intermedia): Her iki gende de bozukluk ile gider, ancak transfüzyon ihtiyacı azdır. Genellikle β^+ mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.
4. Transfüzyona bağımlı talasemi (TBT, talasemi majör): Her iki gende de bozukluk ile seyreder, yaşamını sürdürebilmek için transfüzyona bağımlıdır. Genellikle β^0 mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.

Talasemilerin laboratuvar tanısı için tam kan sayımı, kalitatif ve kantitatif Hb elektroforezi ve moleküler analizler kullanılır.

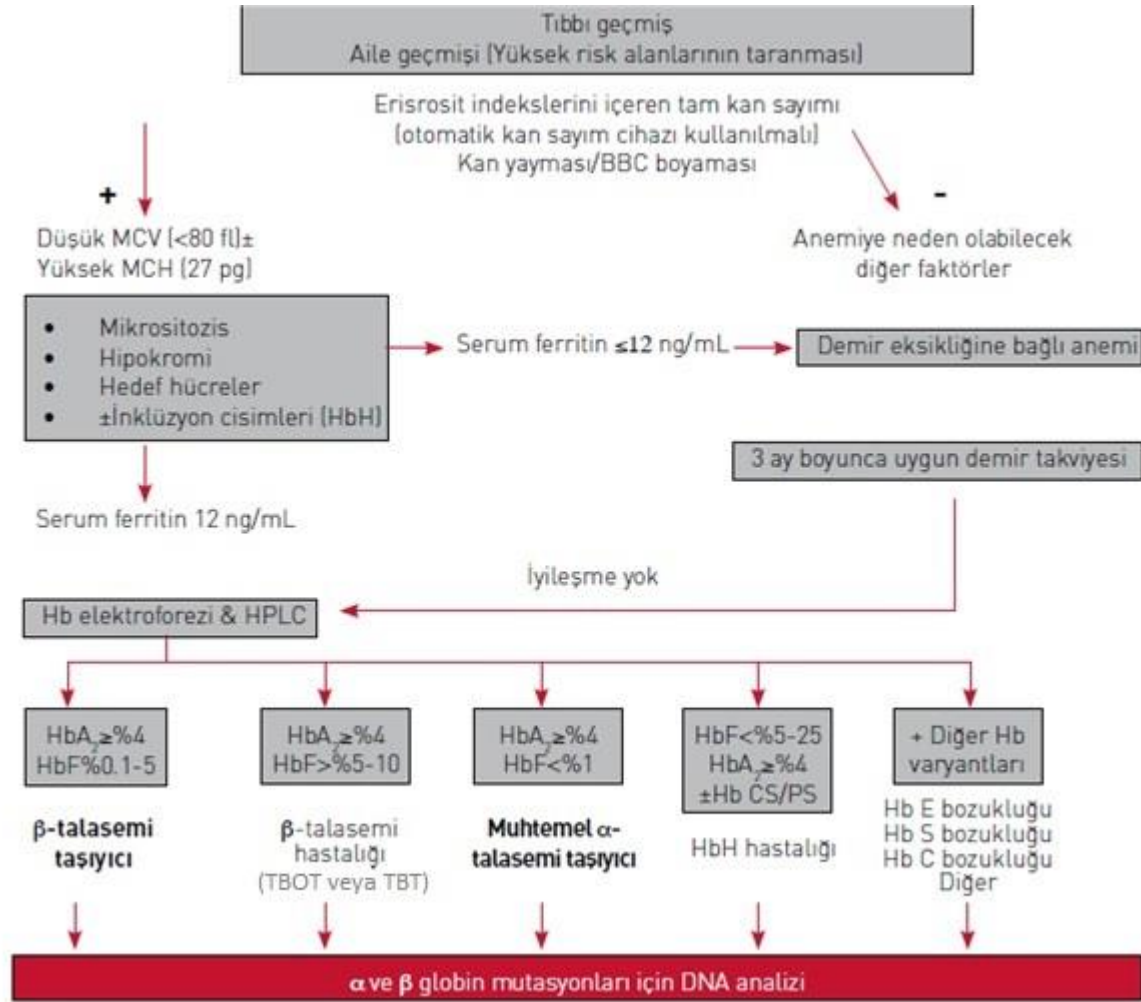
A1.1. β - Talasemi Taşıyıcılığı:

Beta-TT tanısı konulurken ayırıcı tanıda demir eksikliği anemisi, α -TT ve kronik hastalık anemisi dışlanmalıdır. Eritrosit ve mikrositozun olması, RDW'nin normal saptanması TT düşündürür. Mentzer indeksi demir eksikliği ve talasemi taşıyıcılarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. MCV değerinin milyon cinsinden eritrosit sayısına bölünmesi ile (örneğin MCV: 60 fL, kırmızı küre sayısı 5 milyon olan kişide Mentzer indeksi $60/5=12$) hesaplanır. Mentzer indeksi 13'den büyük ise DEA, 13'den küçük ise TT lehinedir. Talasemi taşıyıcılarında hemoglobin elektroforezinde Hb A₂ > %3.5 olarak bulunur. Ancak birlikte DEA varsa bu durum A₂ sentezinde azalmaya neden olacağı için Hb A₂ normal izlenebilir. Bu kişilerde Hb elektroforezi demir tedavisi sonrasında tekrarlanmalıdır. Tablo 1'de Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa ve cinsiyete göre kabul ettiği hemoglobin ve hematokrit alt sınırları belirtilmiştir. Şekil 1'de ise hipokrom mikrositer anemili olgularda tanısal algoritma gösterilmiştir. Talasemi taşıyıcılarında Hb bu değerlerin altında seyreder. Çocuk hastalarda yaşa göre MCV alt sınırı 10 yaşına kadar 70+yaş (örn. 5 yaşında çocukta $70+5=75$ fL) olarak hesaplanır. 10 yaşından sonra ve erişkinde alt sınır 80 fL olarak kabul edilir. Talasemi taşıyıcılarında MCV normalden küçük olup mikrositoz mevcuttur. Serum ferritin düzeyinin 5 yaş altında $12 \mu\text{g/L}$ 'den, 5 yaş üzerinde ise $15 \mu\text{g/L}$ 'den daha düşük olması DE'nin göstergesidir. Talasemi taşıyıcılarında serum ferritin değeri genellikle normaldir.

Tablo 1- DSÖ'nün yaşa ve cinsiyete göre hemogloblin ve hematokrit alt sınırları:

Yaşa ve cinsiyete göre gruplar	Hemogloblin (g/dl)	Hematokrit (%)
6-59 ay arası çocuklar	11	33
5-11 yaş arası çocuklar	11,5	34
12-14 yaş arası çocuklar	12	36
>15 yaş kadınlar	12	36
>15 yaş erkekler	13	39

Şekil 1: Hipokrom mikrositer anemili olgularda tanısal algoritma



A1.2. Transfüzyon Bağımlı Talasemi ve Transfüzyon Bağımlı Olmayan Talasemi:

TBT hastalarında hepatosplenomegali, ağır mikrositik anemi, hafif sarılık gibi klinik bulgular genellikle 6 ile 24 ay arasında ortaya çıkar. Etkilenen bebeklerde büyüme geriliği ile birlikte

giderek ağırlaşan solukluk görülür. Beslenme sorunları, huzursuzluk, metabolizma artışına veya gelişen enfeksiyonlara bağlı tekrarlayan ateş atakları, hepatosplenomegalinin yol açtığı karın şişliği klinik tabloya eklenebilir. İyi tedavi edilmeyen, yetersiz transfüzyon yapılan hastalarda büyüme geriliği, solukluk, sarılık, kaslarda zayıflık, genu valgum, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, ekstremitelerde hematopoez artışına bağlı kitle gelişimi ve kemik iliği genişlemesine bağlı iskelet değişiklikleri gelişebilir. Bu hastalar düzenli transfüzyon rejimi başlanmazsa yaşamın ilk birkaç yılında kaybedilir.

Transfüzyona bağlı talasemiye benzer ancak göreceli olarak daha hafif klinik bulgular ile giden ve daha ileri yaşlarda başvuran hastalarda TBOT'den şüphelenilmelidir. Ağır seyirli hastalarda tanı 2-6 yaş arasında konur. Bu hastalar düzenli kan transfüzyonu olmadan hayatta kalabilseler de talasemiye ilgili bir çok klinik semptomları mevcuttur. Hafif anemi bulguları ile seyredip erişkin yaşa kadar tamamen asemptomatik kalan TBOT vakaları da görülebilir. Bu hastalarda Hb 7-10 g/dl arasında, MCV 50-80 fL arasında ve MCH ise 16-24 pg arasındadır. Ekstremitelerde hematopoez ile birlikte eritroid hiperplaziye bağlı maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformiteler, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar ve kitleler gelişebilir. Artan demir emilimine bağlı olarak aşırı demir yüklenmesi riski bu hastalarda da vardır. Enfeksiyon, cerrahi ve bazı özel stres durumları dışında Hb'leri 6-10g/dl düzeyindedir. Tablo 2'de TBT ve TBOT klinik ve laboratuvar özellikleri, Şekil 2'de TBT tanı algoritması görülmektedir.

Transfüzyona bağlı talasemi düşük hemoglobin seviyesi (<7 g/dl), düşük MCV (50 -70 fl) ve düşük MCH (12-20 pg) ile karakterizedir. Etkilenen bireylerde mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz görülür. Eritroblast sayısı anemi derecesi ile bağlantılı olup splenektomi yapılanlarda belirgin şekilde artar. Homozigot β^0 talasemi vakalarında HbA görülmez ve HbF toplam Hb'nin %92-95'ini oluşturur. β^+ homozigot talasemi ve β^+/β^0 bileşik heterozigotlarda HbA %10-30 ve HbF %70-90 arasındadır. HbA₂ düzeyi β^- talasemi homozigotlarında değişken miktarlardadır.

A1.3. Moleküler Analiz:

β globin genindeki mutasyonlar yaygın olarak PCR temelli yöntemler ile belirlenmektedir. Kullanılan en yaygın metotlar; reverse dot-blot analizi veya popülasyondaki en yaygın mutasyonlara uygun (hedefe yönelik) primer veya prob setlerinin kullanıldığı primer spesifik amplifikasyondur. Hedefe yönelik mutasyon analizi mutasyonu tanımlayamazsa β globin gen dizi analizi yapılarak mutasyonlar araştırılabilmektedir.

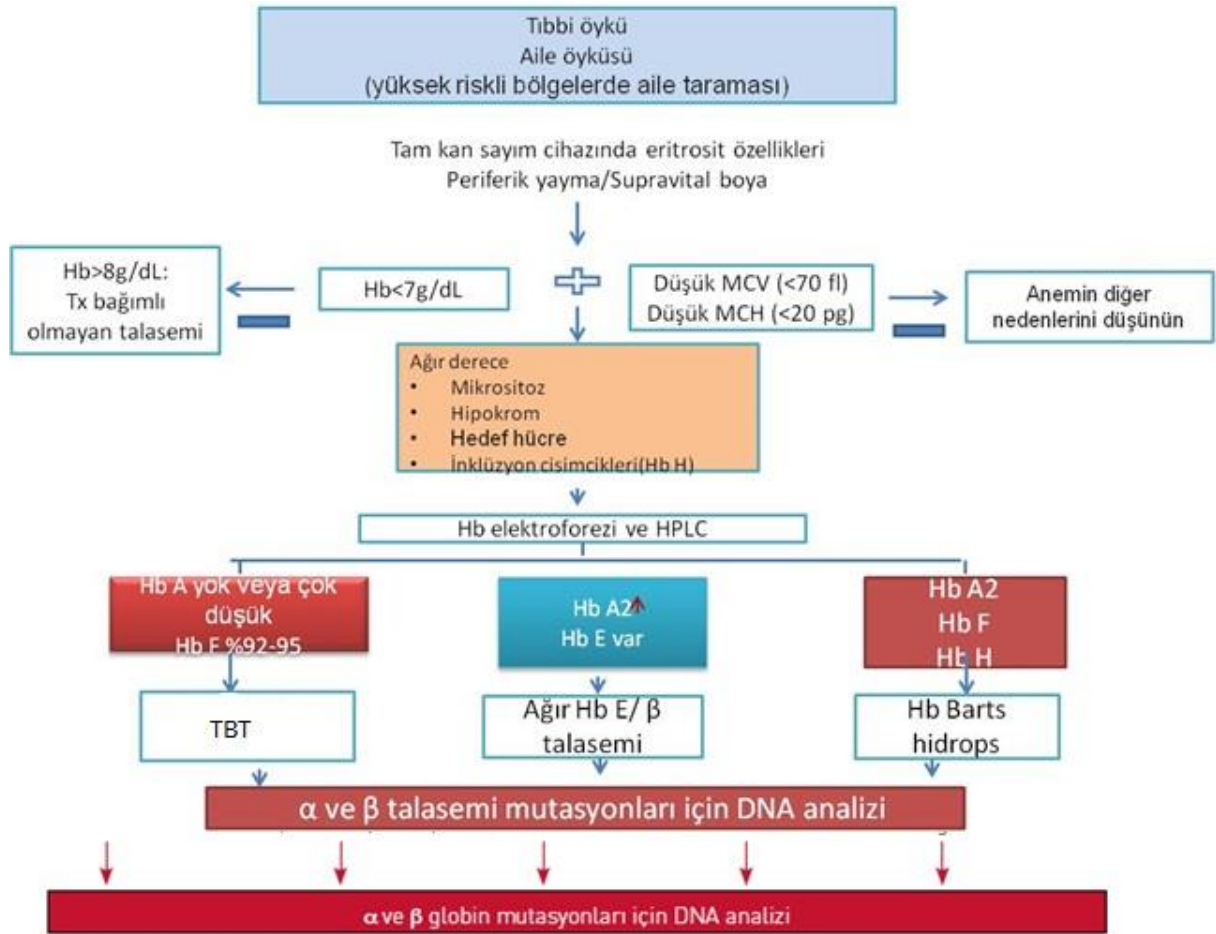
A1.4. Klinik tanı:

TBT ve TBOT klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'deki gibidir.

Tablo 2- TBT ve TBOT klinik ve laboratuvar özellikleri.

	TBT	TBOT
Tanı yaşı (yıl)	<2	>2
Hb düzeyi (g/dl)	<7	8-10
Hepatomegali/ Splenomegali	Ağır	Hafif-orta
Hb F(%)	>80	70-80
Hb A2 (%)	<4	≥4
Mutasyon tipi	Ağır	Hafif/sessiz
Ebeveynler	Her ikisinde de HbA ₂ yüksekliği	Biri veya her ikisi atipik taşıyıcı

Şekil 2-TBT hastalarında tanı algoritması.



A2. GENETİK DANIŞMANLIK, PRENATAL TANI ve PREİMLANTASYON GENETİK TANI

A2.1. Genetik Danışmanlık:

Talasemili çocuk doğumlarının önlenmesi her iki çiftin de taşıyıcı olduğu kişilerin evlilik öncesi tarama programları ile belirlenmesi ile gerçekleştirilebilir. Bu çiftlere genetik danışma verilmesi ve PT ve PIGT hakkında bilgi verilmesiyle sağlıklı çocuk sahibi olmaları sağlanabilir. Hemoglobino-pati tarama testlerinin yapıldığı merkezlerde veya herhangi bir kurumda taşıyıcılık saptanan bireylere/çiftlere taşıyıcılık hakkında bilgilendirme ve genetik danışma hizmeti ile birlikte PT ve PIGT tanısı hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Her iki kişinin de taşıyıcı olduğu saptanan evliliklerden önce çiftler ile yüz yüze görüşme yapılmalı, hastalık hakkında bilgi verilmelidir. Hasta çocuk sahibi olmaktan kaçınmak için verilen genetik danışmanlık ile doğum öncesi tanı teknikleri PT, PIGT ve yanlış tanı olasılıkları anlatılmalı, talasemi hastası olmayan çocuk sahibi olma seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir. Risk altındaki çiftlere verilen genetik danışmanlık mutlaka bu konularda deneyimli hematoloji ve genetik uzmanları tarafından verilmelidir. Riskli çiftlere verilecek genetik danışmanlık ile doğru ve tam bilgi aktarımı yapılmalı, bilgi gizliliğine uyulmalı ve çiftin birlikte karar vermeleri sağlanmalıdır. Taşıyıcı çiftlere verilen genetik danışmanlık hiçbir zaman yönlendirici olmamalıdır ancak çiftler kendi kararları ile de baş başa bırakılmamalı ve doğru kararı vermelerine yardımcı olunmalıdır.

Riskli veya hasta çocuk sahibi olan çiftlere hastalığın kalıtsal olduğu, her iki çiftin de hastalık taşıyıcı bireyler oldukları vurgulanmalı ve uygun genetik danışma verilmelidir. Diğer otozomal resesif geçişli hastalıklarda olduğu gibi **her gebelikte** fetusun %25 sağlam, %25 hasta ve %50 taşıyıcı olabileceği riski belirtilmelidir. Her iki eşin de taşıyıcı olduğu durumda prenatal tanı ve PIGT uygulamaları için prenatal tanı ve PIGT yapan merkezlere başvurmaları sağlanmalıdır

A2.2. Prenatal Tanı, Preimplantasyon Genetik Tanı:

Günümüzde PT'da KVÖ ve amniyosentez yöntemleri kullanılmaktadır. Her iki yöntem de gebelik varlığında uygulanabilen yöntemlerdir. KVÖ ile gebeliğin erken haftalarında (9 -12. haftalar) koryon villus biyopsisi alınıp moleküler DNA yöntemleri kullanılarak, 24-48 saat gibi kısa bir süre içinde fetusun hasta, sağlam ya da taşıyıcı olduğu belirlenebilmektedir. Amniyosentez yöntemiyle ise gebeliğin 16-20. haftalarında amnion mayi örneğinden, fetal hücrelerden ve trofoblastlardan elde edilen DNA örneklerinin moleküler yöntemler ile incelenmesiyle tanı konulabilmektedir. Amniyosentezin gebeliğin geç haftalarında yapıyor olması nedeniyle erken haftalarda uygulanan KVÖ tercih edilen yöntemdir. Her iki yöntemde de komplikasyon %1'in altındadır.

PIGT yönteminde ise gebelik olmaksızın IVF teknikleri kullanılarak talasemi hastası olmayan embriyolar seçilmekte ve bu fetüsler anneye transfer edilmektedir. PIGT'nin önemli bir avantajı hasta çocuk varlığında kemik iliği nakli için donör olabilecek HLA uyumlu embriyo seçme seçeneğini de sunuyor olması ve ailenin hasta fetüsün tahliyesi gibi bir kararla başbaşa

kalmamasıdır. PT sonucunda fetusun hasta olduğu belirlendiğinde aileye hastalık hakkında bilgi verilmeli, gebeliğin sonlandırılması veya sürdürülmesi kararı çifte bırakılmalı, yönlendirici olunmamalıdır.

B1. TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA TRANSFÜZYON KURALLARI

B1.1. Kanın Hazırlanması ve Temini

- Kan bileşenlerinin hazırlanması, temini ve kullanımında Bakanlıkça yayımlanan Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi, Kan Hizmet Birimleri için Ulusal Standartlar, Kanın Uygun Klinik Kullanımı ve HKY rehberleri temel alınmalıdır.
- Hastanın kan grubu geniş bir panelde taranarak belirlenmelidir. Bu panelle hastanın kan grubu (A, B, O), Rh subgrupları (C,c,D,e,E) ve Kell antijeni olup olmadığı belirlenmelidir. Alloimmünizasyonu önlemek için tüm eritrosit transfüzyonları kan grubu, subgrup ve Kell uygun kanla yapılmalıdır. Panelde taranması gereken antijenler şunlardır:
 - a) A, B, O
 - b) C,c
 - c) D
 - d) E,e
 - e) Kell
- Her bir kan ünitesi için çapraz karşılaştırma (cross-match) yapılmalıdır.
- Hastanın hepatit B, hepatit C ve HIV taramaları yapılmalı ve 6 aylık aralıklarla taramalar tekrarlanmalıdır.
- Transfüzyon ile oluşan birçok reaksiyonun önlenmesi için kandaki lökosit sayısının litrede 1×10^6 altına indirilmiş olması gerekmektedir. Kızılay tarafından sağlanan tüm kan ürünlerinde bu azaltma yapılmaktadır. Temin edildiği kaynak tarafından lökosit sayısı azaltılmadıysa, kan hastaya verilirken hasta başı lökosit filtrelerinden geçirilebilir. Bu filtrelerin kandaki lökosit sayısını litrede 1×10^6 altına indirebilecek özellikte olması gereklidir.
- Yeterli oksijenizasyonu sağlamak ve transfüzyon sıklığını azaltabilmek amacıyla mümkün olan en taze kanın kullanımı tercih edilmelidir. Kanın saklama süresini uzatmak amacıyla eritrosit süspansiyonlarına SAG-M ek solüsyonu eklenmektedir. Talasemi hastalarında transfüzyonda kullanılacak eritrosit süspansiyonunun CPD-A ile hazırlanmışsa en çok 7, diğer solüsyonlarla hazırlanmışsa (örn. SAG-M) en çok 14 günlük olması önerilir. Ancak uygun kan bileşeninin bulunmaması ve transfüzyonda kabul edilemez bir gecikmeye yol açması halinde daha uzun süredir saklanan kanlar da kullanılabilir.

B1.2. Transfüzyon İlkeleri

- Düzenli transfüzyon programına başlamadan önce hastaya mutlaka TBT tanısı konulmuş olmalıdır. Tanı için kriterler şunlardır:

1. İki haftadan daha fazla aralıklarda olmak üzere hemoglobin değerinin 2 kez kendiliğinden 7 gr/dL altına düşmesi en önemli kriterdir. Bu dönemde hemoglobin değerinin düşüşü yakından izlenerek beklenmeli ve hemoglobin 7 gr/dL altına düşmeden transfüzyon yapılmamalıdır. Hastaya TBT tanısı konulduktan sonraysa hemoglobin değeri 9.5 gr/dL altına düşmeden transfüzyon yapılması esastır.

2. Ek olarak veya kendi başına aşağıdakilerden birinin var olması:

2.1. Belirgin anemi semptomları

2.2. Büyüme geriliği

2.3. Artmış intramedüller hematopoez bulguları (talasemik yüz görünümü, patolojik kırık, vb)

2.4. Belirgin ekstramedüller hematopoez bulguları

- Transfüzyon öncesinde her bir ünite kanın üzerinde yazılı ISBT numarası, hasta ismi ve kan grubu ile hastanın ismi ve kan grubu karşılaştırılmalı ve kanın doğru kişiye verildiğinden emin olunmalıdır. Yanlış kan transfüzyonlarını engellemek için bu karşılaştırma hem hekim, hem de transfüzyonu uygulayan hemşire tarafından ayrı ayrı yapılmalıdır.
- Her transfüzyon öncesi hastanın kendisinden veya 18 yaşından küçükse kanuni vasisinden bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberinde bilgilendirilmiş onam örneği yer almaktadır.
- Kan, 150-200 µm'lik filtreli set ile transfüze edilir. Genelde ısıtılması önerilmez. Küçük çocuklar ve hemodinamik dengesizliği olanlarda kan transfüzyon yapılırken uygun cihazlarla ısıtılabilir.
- Transfüzyon için hemoglobin değeri alt sınırı 9.5-10.5 gr/dL olmalıdır. Demir birikimini artırmamak amacıyla hemoglobin bu değerlerin üzerindeyken transfüzyondan kaçınılmalıdır. Başlangıç döneminde haftalık takiplerle hemoglobinin düşüş hızı izlenmeli ve 9.5-10.5 gr/dL sınırına kaç haftada bir geldiği saptanmalıdır. Sonrasında bu süre baz alınarak hastanın transfüzyon sıklığı ayarlanmalı ve hasta kan alacağı merkeze çağrılarak transfüzyon yapılmalıdır. İlk transfüzyonda hemoglobin değerinin düşüşü tanısal amaçla izlendiğinden (<7 gr/dL) başlangıç hemoglobin değeri daha düşük olabilir. Kalp ve akciğer problemi olan hastalarda alt sınır hastanın durumuna göre 11-12 gr/dL arası tutulabilir.
- Verilecek kan miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir:

$$\text{Verilecek kan miktarı}^* = (\text{Hedef hemoglobin} - \text{Hasta hemoglobini}) \times 0.3$$

*Verilecek kanın hematokriti %60 civarı olarak kabul edilmiştir. Eritrosit süspansiyonlarının hematokriti genelde bu civardadır.

- Transfüzyon hızı saatte 5 ml/kg olmalı, enfeksiyonu önlemek amacıyla toplam transfüzyon süresi 3-4 saati aşmamalıdır. Transfüzyon izlemi için Ulusal Hemovijilans Rehberinde mevcut olan Ek-15 formu kullanılabilir. Bu formda da belirtildiği gibi transfüzyonun ilk 15 dakikasında hasta başından ayrılmadan izlem gerekir.

- Transfüzyon öncesinde ve en az 2 saat sonrasında olmak üzere hemoglobın değerleri takip edilmelidir. Transfüzyon sonrası hemoglobın değeri 13 g/dL altında ise ek transfüzyon yapılabilir ya da hasta planlanandan daha kısa bir zamanda çağırılabilir.
- Transfüzyon sonrası hemoglobın değeri 13-15 g/dL olmalıdır. Daha yüksek değerlerde, hastalar kardiyak yüklenme açısından izlenmelidir. 15 gr üzeri hemoglobın düzeylerinde, hastanın kardiyak dekompanzasyonu bulguları da varsa 5 ml/kg olmak üzere flebotomi yapılabilir.
- Tüm transfüzyonların tarihi, hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobın değerleri, verilen kan miktarı, varsa gelişen reaksiyonlar ve bilgilendirilmiş onam dahil tüm evraklar kayıt altında tutulmalıdır.

B1.3. Transfüzyon ile İlişkili İstenmeyen Reaksiyonlar

Transfüzyon ile ilişkili istenmeyen reaksiyonlarla ilgili geniş bilgi Ulusal Hemovijilans Rehberi ile Kanın Uygun Klinik Kullanımı Rehber'lerinde yer almaktadır. Transfüzyon reaksiyonları ilgili transfüzyon merkezine ve transfüzyon merkezi hemovijilans birimine mutlaka bildirilmelidir. Bildirimi yapmak transfüzyonu izleyen hekimin sorumluluğundadır. Bildirim formları Ulusal Hemovijilans Rehberinde mevcuttur.

Transfüzyonla İlişkili Önemli İstenmeyen Reaksiyonlar:

1) Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu: Sıklıkla laboratuvar ya da klinikte görevli kişilerden kaynaklanır. Hasta, örnek ve bileşen kimliklendirme hataları sonucu gelişir. Genellikle ABO uyumsuz kan transfüzyonu sonucu ortaya çıkar. Özellikle kan grubu O olanlara A, B ya da AB grubu kan verilirse şiddetli hemoliz gelişebilir. İntravenöz sıvı desteği ve diüretikler verilerek acilen tedavi edilmelidir.

2) Alloimmünizasyon: Kan grubu antijenlerinden birine karşı alloantikör gelişmesidir. Özellikle Rh subgrupları ve Kell antijenine karşı gelişir. Hastaların %10-20'sinde izlenir. Erken yaşta (1-3 yaş) transfüzyon başlananlarda daha azdır. Hastalara düzenli transfüzyon başlandığı andan itibaren bu antijeni içermeyen kan verilmesi problemi önler. Ağır durumlarda, özellikle otoimmün hemolitik anemi gelişen hastalarda steroid, intravenöz Ig gibi tedaviler başlanabilir.

3) Nonhemolitik febril reaksiyon: Lökositi azaltılmış kan kullanımıyla çok azalmıştır. Tanı için iki kriterden biri gereklidir. Bunlar; transfüzyon öncesinde ölçülen ateşin 1°C ve üzerinde artması veya 38°C üzeri ateş gelişmesidir. Genellikle üşüme/titrelemeyle kendini gösterir. Bir kez olduysa ve lökositi azaltılmış kan verme olanağı yoksa sonraki transfüzyonlarda transfüzyon öncesi uygun dozda antipiretik verilebilir.

4) Allerjik reaksiyon: İki tip olabilir. Tekrarlayan allerjik reaksiyonları olan hastalarda veya IgA eksikliği olanlarda transfüzyonlar yıkanmış eritrosit suspansiyonu ile yapılabilir.

a) Hafif allerjik reaksiyon: Transfüzyonun ilk 4 saatinde izlenen, kaşıntı, makulopapuler döküntü, ürtiker, lokalize (deri, dudak, dil, periorbital, konjonktival) ödem ile karakterizedir. Antihistaminik veya steroid ile çabucak kontrol edilebilir.

b) Anafilaksi: Genellikle transfüzyonun erken fazlarında ortaya çıkar. Tanıda dört sistemin (deri, solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal) en az ikisini tutan bulgular izlenmesi esastır (örn. Hipotansiyon ve bronkospazm veya mukokütanöz ödem ve senkop vb). Başlıca belirtileri ani hipotansiyon, yüz ve gövde üst kısmında kızarıklık, ürtiker, anjiyödem, senkop, boğazda tıkanma hissi, disfaji, disfoni, ses kısıklığı, stridor, nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum, kusma, ishal, karın ağrısı ve hipoksidir. Uyluk üst lateral kısmına 1/1000'lik adrenalinden intramuskuler 0,01 mg/kg yapılması hayat kurtarıcı olabilir.

5) Transfüzyon ile enfeksiyon bulaşı: Viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyon bulaşı olabilir. Hepatit B, hepatit C, HIV ve sifiliz daha sık izlenmektedir. Hepatit B aşılamaının yapılması bulaşı azaltma yönünde önemli bir önlemdir.

6) Transfüzyon sonrası purpura: Kan transfüzyonundan 5-12 gün sonra ortaya çıkan purpurik döküntülerle karakterizedir. İnsan platelet antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar nedeniyle olduğundan trombosit uzaklaştırılmış kan ürünü verilmelidir.

7) TRALI: Transfüzyon öncesi akut akciğer hasarı olmayan bir hastada transfüzyon sırasında ya da transfüzyon sonrası ilk 6 saat içinde gelişen akut başlangıçlı akciğer hasarı TRALI olarak tanımlanır. Hipoksi, akciğerde infiltrasyonlar, sol atriyum basıncında artış izlenebilir. Tedavide oksijen, steroidler, diüretikler ve son evrede yardımcı solunum cihazları gerekebilir.

8) Transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi: Transfüzyon sırasında ya da sonrasındaki ilk 12 saatte ortaya çıkar. Solunum sıkıntısı ve/veya akciğer ödemi bulguları izlenir. Sıvı kısıtlaması ve kardiyak destek sağlanması önemli tedavi unsurlarıdır.

9) Transfüzyon ile ilişkili greft versus host hastalığı: Kemik iliği nakli sonrasındaki *greft versus host* hastalığına benzer şekilde en çok deri, karaciğer ve barsakları tutar. Deride büllöz formasyona varabilecek makulopapüler döküntü, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ya da ağır diyare belli başlı klinik bulgularıdır.

B2. TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ NAKLİ

- Kemik iliği nakli TBT tanısı konmuş hastalara önerilir.
- Kemik iliği naklinin mümkün olduğunca küçük yaşta yapılması daha iyi sonuçlar vereceğinden tanı konulduğunda hasta ailesine bu olasılık bildirilmelidir. Hasta çocuk, anne, baba ve kardeşlerin HLA tiplendirmesi yapılarak verici olup olamayacakları belirlenir.
- Kemik iliği nakli olmak isteyen hastalar en yakındaki ya da ailenin tercih ettiği bir ilde yer alan Kemik İliği Nakli Ünitelerinden birine sevk edilerek görüş alınmalıdır.
- Hastanın annesi gebeysen doğacak bebeğin kordon kanının saklanması kemik iliği nakli için kullanılabileceği aileye anlatılmalıdır. Kordon kanı saklanması sadece anne ve babası aynı

olan kardeşlerde yapılabilir. Aile kordon kanı saklatmak istiyorsa doğumdan önce, tercihen gebeliğin erken dönemlerinde bu konuda deneyimli bir merkeze sevk edilmelidir.

B3. ŞELASYON TEDAVİSİ-DEMİR ŞELASYONU

Birden çok yaklaşım ile demir şelasyonu yapılmaya çalışılır:

Koruyucu tedavi: Dokularda biriken demirin yükselmeden, dengeli bir seviyede tutulmaya çalışılmasıdır. Bunun için hastanın uyumlu olması ve hekimin hastayı yakın takip etmesi gereklidir.

Kurtarma tedavisi: Fazlaca birikmiş ve tehlikeli düzeylere ulaşmış demirin hızla atılma yaklaşımıdır. İki şelatörün birlikte veya dönüşümlü kullanımıyla sağlanabilir. Demirin uzaklaştırması yavaştır ve genellikle hasar geri dönüşümsüzdür.

Acil tedavi: Demir yüküne bağlı kalp yetmezliğinde yoğun şelasyon ile demir atılmasıdır.

Şelasyonda demir yükünün yakın takibi önemlidir. Hızla artan demir yükünün farkedilmesi ve müdahale edilmesinin yanısıra düşük demir yükünde şelatörün yüksek doz verilmesi yan etkilere yol açmaktadır. Bu nedenle şelatör dozlaması demir yükü ve hastanın uyumu dikkate alınarak yapılmalıdır.

Ülkemizde kullanılan üç şelatör ilaç bulunmaktadır;

1-Desferoksamin (DFO)

İki yaşından itibaren sadece subkutan veya IV yol kullanılarak yavaş infüzyon ile uygulanabilir.

- Subkutan; Haftanın 5-7 günü 20-45 mg/kg/gün (max 2000 mg/gün) verilir. İnfüzyon pompasıyla 8-12 saat süreyle uygulanır.
- İntravenöz; Kalp yetmezliğinde acil tedavi kapsamında 24 saatlik infüzyon olarak 50-60 mg/kg/gün dozunda hastaneye yatırılarak verilebilir.

Kontrendikasyon: Gebelikte sadece üçüncü trimesterde kullanılabilir. Hipersensitivitede kontrendikedir.

İzlem: Ferritin düzeyi düşünce doz azaltılmalıdır. Düzenli kullanım sırasında ferritin düzeyi 1000 µg/L altına düşünce doz azaltılmalı, 500 µg/L altına düşerse çok düşük doz kullanılmalı ya da kesilmelidir. İşitme azlığı yapabileceği için odyometri ile işitme takip edilmelidir. Özellikle yüksek doz kullanımlarında oftalmolojik izlem yapılmalıdır. Büyüme geriliği yapabilir. Yersinia ve Klebsiella gibi mikroorganizmalar tarafından kullanılabilir. Bu nedenle enfeksiyon dönemlerinde ilaç kesilmelidir.

İlaç etkileşimi: Proklorperazin ile eş zamanlı kullanımı geçici bilinç kaybına yol açabilir. Nükleer tıpta Galyum-67 ile görüntüleme 48 saat öncesi deferoksamin kesilmelidir.

2-Deferasiroks (DFX):

İki yaşından itibaren suda çözünür tablet ve film kaplı tablet formu kullanılabilir. Başlangıç dozu 10-20 transfüzyon sonrası 10-20 mg/kg'dır

Suda çözünür tablet dozu: 20-40mg/kg/gün, tercihen sabah tek dozda, aç karnına, cam bardakta tahta veya cam kaşık ile eritildikten sonra verilir. Altta kalan tortu yeniden sulandırılıp verilmelidir. Elma suyu ile karıştırılabilir. Hasta ilacı aldıktan yarım saat sonra yemek yiyebilir.

Film kaplı tablet: 14-28mg/kg/gün, tercihen sabah tek doz verilir, hastanın aç olmasına gerek yoktur.

Kontrendikasyon: Gebelikte, hipersensitivite varsa, kreatinin klirensi düşükse (<60ml/dk), karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

İzlem: İlaç başlandığında ilk ay haftada bir, daha sonra ayda bir kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Kreatinin düzeyinde başlangıç düzeyine göre %30 artış olması tehlike işareti olarak kabul edilir. Düzenli kullanım sırasında ferritin düzeyi 1000 mikrogram/L altına düşünce doz azaltılmalı, 500 mikrogram/l altına düşünce ya çok düşük doz kullanılmalı ya da kesilmelidir. Proteinüri izlemi yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda ölümcül olmayan gastrointestinal kanamaya yol açabilir. Bu etki özellikle antienflamatuvar ilaç, kortikosteroid, oral bifosfonat ve antikoagülan ilaçlarla beraber kullanımında daha sıktır. Hipersensitivite reaksiyonu gelişebilir. Karaciğer fonksiyonlarını da bozabileceği için karaciğer fonksiyon testleri düzenli izlenmelidir.

İlaç etkileşimi: CYP3A4 ve CYP1A2 ile metabolize olan midazolam ve teofilin vb ilaçlarla etkileşir. Galyum-67 ile deferoksamin benzer etkileşim olur.

3-Deferipron: Oral şurup formu 3 yaşından, tablet formu 6 yaşından itibaren kullanılabilir.

Günlük doz 75-100 mg/kg/gündür ve toplam doz üçe bölünerek verilir. Kalpte demir birikimi fazla olan hastalarda en etkin tedavidir.

Kontrendikasyon: Gebelik, nötropeni öyküsü veya sitopeniye yatkınlık durumu olması ve hipersensitivite durumunda kullanılmamalıdır.

İzlem: Nötropeni yan etkisi nedeniyle ilk 6 ay haftada bir, daha sonra transfüzyon zamanlarında 2-4 hafta arayla nötrofil sayısı izlenmelidir. Nötrofil sayısı <1500/mm³ ise ilaç kesilmelidir. Nötropeni <500/mm³ iken ateş (koltuk altından alınan>38⁰C) durumunda hasta yatırılarak takip edilmeli ve geniş spektrumlu sefepim, piperasilin tazobaktam, meropenem gibi antibiyotikler başlanmalıdır. Bu durumda enfeksiyon hastalıkları danışımı uygun olur. Artropati olup olmadığı ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Artropati olan hastalarda ilacın kesilmesi gerekebilir. Düzenli kullanım sırasında ferritin düzeyi 1000 mikrogram/L altına düşünce doz azaltılmalı, 500 µg/L altına düşerse çok düşük doz kullanılmalı ya da kesilmelidir.

İlaç etkileşimi: UGT1A6 inhibitörleri (diklofenak, probenecid vb) ile etkileşir. Nötropeni yapan ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır. Galyum-67 ile benzer etkileşir. Alüminyum içeren antasid ve çinko alımında 4 saat aralık bırakarak verilmelidir.

Kombinasyon Tedavisi: Üç şelatörün ikili kombinasyon olarak kullanım seçenekleri vardır. Ağır demir yükünün azaltılması ve sonrasında tek şelatöre geçilmesi için tercih edilebilir. Deferoksamin+deferipron, deferasiroks+deferipron veya deferoksamin+deferipron kombinasyonları kullanılabilir. Kombinasyon tedavisi çocuk/erişkin hematoloji uzmanı danışımı sonrası yapılabilir.

B4. SPLENOMEGALİ VE SPLENEKTOMİ

TBT hastalarında eritrositlerin başlıca dalakta olmak üzere retiküloendotelial sistemde artmış yıkımı sonucu ve ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak SM gelişmektedir. Uygun transfüzyon almayan splenomegalili TBT hastalarının çoğunda splenektomi gereksinimi olmaktadır.

Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında splenektomi yapılmasının amacı dalakta artmış eritrosit yıkımının önlenmesi, transfüzyon gereksiniminin azaltılması ve bunun sonucunda da demir yüklenmesini önlemeye çalışmaktır. Ancak güncel transfüzyon rejimleri ile transfüzyon öncesi yüksek hemoglobün düzeyleri sağlanması ve uygun zaman aralıkları ile transfüzyonlar yapılıyor olması nedeniyle, TBT'li hastalarda SM ve buna bağılı olarak da splenektomi gereksinimleri çok belirgin azalmıştır hatta ortadan kalkmıştır. Güncel transfüzyon rejimleri ile kan tüketim hızı yönetilemez düzeyde olmadıkça, splenektomiye nadiren bir gereksinim duyulur.

Uygun transfüzyon programında olan hastalarda transfüzyon dalağın büyümesini engellediği gibi, dalağın kan tüketim ihtiyacını arttırmadaki (hipersplenizm) katkısını da azaltmaktadır. Talasemili hasta takibinde SM varlığı için her fizik incelemede dalağın boyutu mutlaka değerlendirilmeli, kaydedilmeli ve gerektiğinde ultrasonografi ile izlenmelidir.

Splenomegali gelişmesini önlemek ve buna bağılı splenektomi gereksinimini ortadan kaldırmak için;

- 1- Transfüzyon öncesi Hb düzeyi minimum 9 gr/dL olacak şekilde tutularak yeterli transfüzyon sağlanmalıdır.
- 2- Mümkün olduğu kadar taze hazırlanmış raf ömrü 2 haftadan az eritrositler kullanılmalıdır.
- 3- Transfüzyon öncesi Hb yeterli düzeyde tutuluyor ancak gene de dalak boyutu büyüyor ise, splenomegalinin geri dönüşünü sağlamak için birkaç aylık Hb alt sınırını daha yüksek (10-10.5 gr/dL) tutacak kısa hipertransfüzyon rejimleri uygulanmalıdır. Hipertransfüzyon rejimi ile transfüzyon öncesi Hb yüksek tutularak ekstramedüller hematopoezin baskılanması ve böylece dalağın büyümesi önlenmektedir.

Splenektomi endikasyonu konulan hastalara mutlaka preoperatif ultrasonografi yapılmalı safra taşı varlığı ve aksesuar dalak araştırılmalıdır.

B4.1.Splenektomi Endikasyonları:

Uluslararası rehberlerde sonrasındaki hayatı tehdit eden enfeksiyonlar/sepsis, trombositoz ve tromboembolik komplikasyonlar ve pulmoner hipertansiyon gibi riskler nedeniyle splenektomi belirli endikasyonlar ile sınırlandırılmıştır. Splenektomi kararı mutlaka çocuk/erişkin hematoloji uzmanıyla birlikte verilmelidir. Yukarıda bahsedildiği gibi splenektomi öncesinde birkaç ay gibi kısa bir süre hipertransfüzyon rejimleri kullanılmalı, dalağın küçülüp küçülmediği izlenmeli ve splenektomi kararı daha sonra tekrar değerlendirilmelidir.

Splenektomi sonrası enfeksiyon, venöz tromboz ve pulmoner hipertansiyon riskleri nedeniyle mevcut hiçbir kılavuz splenektomiye standart bir işlem olarak önermemekte ve belirli endikasyonlarla sınırlandırmak konusunda doktorların ihtiyatlı bir yaklaşım benimsemesi gerektiği konusunda hemfikir olmaktadır. Beş yaş altındaki çocuklarda enfeksiyon, sepsis riski ve yüksek mortalitesi nedeniyle splenektomiden kaçınılmalıdır. Splenektomi endikasyonları Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3- TBT de splenektomi ana endikasyonları

ENDİKASYON	YORUM
Artmış Kan gereksinimi	Transfüzyon gereksiniminin 200-275 ml/kg/yıl üzerine çıkması
Hipersplenizm	Klinik problemlere neden olan sitopeniler
Semptomatik splenomegali	Sol üst kadranda ağrısı, rüptüre neden olabilecek masif splenomegali

B4.2. Splenektomi:

Açık veya laparoskopik total splenektomi, parsiyel splenektomi ve embolizasyon olmak üzere 4 yöntem kullanılmaktadır. En sık kullanılan total splenektomi teknikleri açık veya laparoskopik splenektomi teknikleridir. Talasemili hastalarda total splenektomi tercih edilmeli, merkezler kendi deneyimlerine göre açık veya laparoskopik teknikleri kullanmalıdırlar. Splenektomi sırasında aksesuar dalak dikkatli bir şekilde araştırılmalı, varsa alınmalıdır. Splenektomi endikasyonu konulan hastalarda ayrıca safra taşı araştırılmalı, varsa eş zamanlı kolesistektomi de yapılmalıdır. Splenektomi sırasında karaciğer histopatolojisini ve demir birikimini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi de planlanmalıdır.

Splenektomi sonrası hastalar kanama, atelektazi, subfrenik apse gibi perioperatif komplikasyonlar açısından takip edilmelidirler. Bu hastalarda fulminan sepsis riskinin yüksek olması nedeniyle 5 yaş altındaki çocuklarda splenektomiden kaçınılmalıdır. Splenektominin uzun süreli ana komplikasyonları sepsis, tromboz ve pulmoner hipertansiyondur. Splenektomi yapılacak tüm hastalara operasyon öncesi aşılama ve antibiyotik profilaksisi yapılması gerekir.

Enfeksiyon ve mortalite riski aşılanma ve antibiyotik profilaksisi ile azaltılabilir ancak tamamen ortadan kaldırılamaz. Splenektomili hastalarda aşılanma Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4- Splenektomili hastalarda aşı profilaksisi

AŞI	TAKVİM	YORUM
Polisakkarit Pnömonokok Aşısı (PPA23) 1 doz 0.5ml IM.	Splenektomiden en az 2 hafta veya (4-6 hafta) önce Sonrasında 5 yılda bir tekrar	%70-85 koruma sağlar 2 yaş altı çocuklarda immun yanıt zayıf olduğundan konjuge pnömokok aşıları önerilmekte.
Hemofilus influenzae tip B Aşısı (HiB)	Splenektomiden en az 2 hafta önce veya (4-6 hafta) önce.	Tekrar için öneri yoktur
Meningokok aşısı	Splenektomiden en az 2 hafta önce veya(4-6 hafta) önce. Splenektomi sonrasında 5 yılda bir tekrar	
İnfluenza virüs aşısı	Her yıl	Splenektomisiz hastalarda yıllık
2 yaşından önce aşılanmış çocuklar 2 yaşında yeniden aşılanmalı. Splenektomi öncesi pnömokok aşısı olmayan hastalar post splenektomi aşılanmalı. Bu aşuların hepsi eş zamanlı farklı enjektörler ile farklı anatomik bölgelerden uygulanabilir.		

Splenektomi sonrası antibiyotik profilaksisi:

Splenektomi sonrası; 2 yaş altı çocuklarda 2x125mg/gün, 2-5 yaş arası 2x250 mg/gün dozda oral penisilin önerilmelidir. 5 yaş üzerinde olan çocuklara 16 yaşına kadar ve erişkinlere yüksek riskli ise ömür boyu profilaktik 2x250 mg/gün oral penisilin verilmelidir. Penisilin alamayan hastalar için amoksisilin, trimetoprim sulfametoksazol ve eritromisin alternatif antibiyotik seçenekleridir.

Enfeksiyon/sepsis tedavisi:

Splenektomili hastalarda enfeksiyon ve sepsis riski yaşam boyu sürse de en büyük risk ameliyattan sonraki 1-4 yıllık dönemde mevcuttur. S. pneumoniae, H. influenzae tip B ve N. meningitidis gibi kapsüllü bakterilerin neden olduğu fulminan sepsis, menenjit veya pnömoni riski genel popülasyondan 50 kat daha yüksektir. Splenektomili hastalarda ateş acil bir durumdur. Ateş gibi kısa süreli prodromal semptomları takiben, titreme, kas ağrısı, kusma, ishal ve baş ağrısı, septik şok hemen gelişir ve çoklu organ yetmezliğine ve sonuçta ölüme neden olur. Mortalite oranı %50 ila %70 civarındadır ve çoğu ölüm ilk 24 saat içinde meydana gelir. Ateşi ve/veya diğer bakteriyel enfeksiyon belirtileri olan splenektomili talasemi hastalarında, hastaneye yatırılıp, uygun laboratuvar örnekleri alınarak etkili antibiyotik tedavisine

başlanılmalıdır. Demir kullanan mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonları akılda tutulmalı ve demir şelasyon tedavisi durdurulmalıdır.

Trombositoz: Splenektomiye takiben trombositoz sık izlenir. 1-2.000.000 mm³'e ulaşan trombosit değerlerinde perioperatif tromboprolaksi rutin olarak verilmeli ve hastalar erken dönemde mobilize edilmelidir.

Tromboz: Splenektomili hastalarda hem venöz hem de arteriyel emboli eğilimi artmıştır. Antikoagülasyon tedaviler vaka bazında tartışılmalıdır. Splenektomi sonrası hastalara profilaktik olarak düşük doz aspirin (2-5 mg/kg/gün) önerilir.

C1. TALASEMİ HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Efektif şelasyon tedavileri ve düzenli izlem sayesinde günümüzde talasemi hastalarının yaşam süresi önemli ölçüde uzamıştır. Ancak kardiyovasküler komplikasyonlar halen bu hastalardaki en sık morbidite ve mortalite sebebidir. Talasemili hastalar kalp yetmezliği, perikardit, aritmiler ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşırlar.

Kardiyak fonksiyon bozuklukları için en önemli risk faktörü demir birikimidir. Ancak demir birikimi dışındaki bazı ek mekanizmalarla da kardiyak fonksiyon bozulabilir. Demir birikimine bağlı komplikasyonlar yoğun ve düzenli şelasyon tedavisi ile geri döndürülebilir. Yaşlanma ile ortaya çıkan diğer faktörler kardiyovasküler hastalıklar riski artırır.

Talasemi hastalarında görülen kardiyovasküler hastalık spektrumu:

- Kalp yetmezliği olsun veya olmasın sağ/sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner hipertansiyon
- Taşiaritmiler; atrial fibrilasyon ve bradiaritmiler; AV blok
- Perikardit ve myokardit
- Venöz veya arteriyel trombus sonrası gelişen tromboembolik olaylar
- İskemik veya hemorajik inme
- Endotel disfonksiyonu ve arteriyel kalınlaşma da dahil vasküler anormallikler.

C1.1. Hastalık Değerlendirme:

- Anamnez, fizik muayene, EKG ve ekokardiyografiyi içermektedir. Genellikle hastaların semptomları kardiyak demir birikiminin birebir göstergesi değildir. Kalpte ileri derece demir birikimi olsa bile hastalar asemptomatik olabilir. Bazı hastalar ağır egzersiz intoleransına kadar geniş aralıkta semptomlar gösterebilirler. Sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda boyunda venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem tabloya eklenebilir.
- Kardiyovasküler muayene, talasemi hastalarında kardiyovasküler hastalık geçmişi veya semptomu olmasa da yıllık olarak yapılmalıdır.
- Kardiyovasküler hastalıklara eşlik eden endokrin veya metabolik komorbiditeler mutlaka değerlendirilmelidir.

- Kardiyak T2* MRG incelemesi kardiyak riski saptamada ve kardiyak disfonksiyonu önlemede en iyi araçtır.

Şekil 3: Talasemi hastalarının temel kardiyovasküler değerlendirme algoritması.



Tablo 5- Talasemi hastalarının kardiyovasküler değerlendirilmesinde kullanılan testler

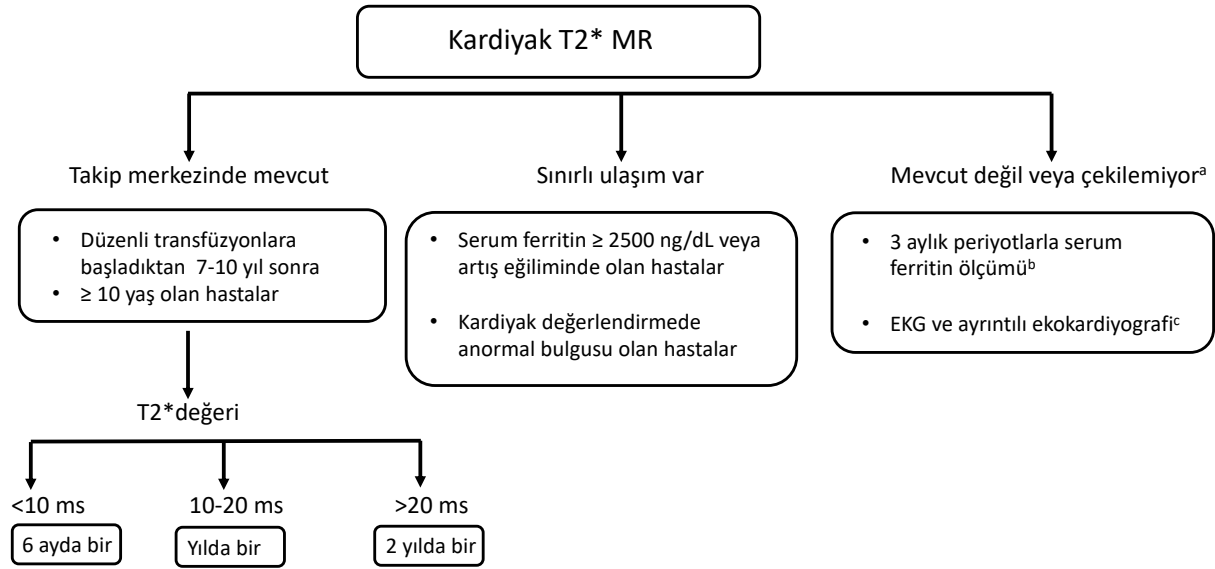
Tanı Aracı	Kullanım
EKG	Çarpıntı şikâyeti veya bilinen aritmilerin değerlendirmesi, sol ventrikül disfonksiyonu veya kalp yetmezliği olan hastaların aritmojenik riskinin değerlendirmesinde kullanılır
Transtorasik EKO	Kalp odacıklarının, kapaklarının ve perikardın değerlendirilmesinde kullanılır. Pulmoner hipertansiyonun tespit edilmesini sağlar.
Kardiyak MRG T2*	Kardiyak demir birikiminin değerlendirilmesi için en iyi araçtır. İlk kan transfüzyonlarının başlamasından yaklaşık 7-10 yıl sonra her 1-2 yılda bir olacak şekilde yapılmalıdır, ancak ağır demir yükü olan hastalarda daha sık yapılabilir. Kalp boşlukları, sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve myokard hakkında da bilgi verir.
Kardiyak belirteçler	Myokardit şüphesinde troponinler, kalp yetmezliği veya şüphesinde natriüretik peptidler bakılabilir.
Egzersiz testleri	Kalbin fonksiyonel kapasitesi ve aritmilerin değerlendirmesinde egzersiz EKG'si veya ergospirometri kullanılır.
Sağ kalp kataterizasyonu	Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan hastalarda pulmoner arter basıncının değerlendirilmesinde kullanılır.
Akciğer fonksiyon testleri	Doğrulanmış pulmoner hipertansiyonun tanısal sürecinde kullanılmaktadır.
Akciğer bilgisayarlı tomografisi	Doğrulanmış pulmoner hipertansiyonun tanısal sürecinde kullanılır.

C1.2. Tanı ve Demir Birikiminin İzlemi

T2* MR kardiyak demir birikimini gösteren altın standart yöntemdir. Serum ferritin düzeyi her ne kadar demir birikiminin bir göstergesi olsa da, kardiyak demir birikimini her zaman güvenli olarak yansıtmamaktadır. Bu nedenle en az 2 yılda bir, ağır birikim olanlarda 6 ayda bir kardiyak T2* MR görüntülemenin yapılması gerekmektedir.

T2* MR sonuçlarında ≥ 20 ms normal, 20-10 ms orta, < 10 ms ağır kardiyak demir birikimi olarak değerlendirilir. Kardiyak T2* ≤ 20 ms olması aritmi riskini artırırken, ≤ 10 ms olması kalp yetmezliği ve artmış kardiyak ölümlerle ilişkili bulunmuştur. Kalp yetmezliği olan talasemi majör hastaları, talasemi konusunda deneyimli üçüncü düzey merkezlerde ya da böyle bir merkezle yakın konsültasyon ile tedavi edilmelidir.

Şekil 4- Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında manyetik rezonans görüntüleme yönetimi

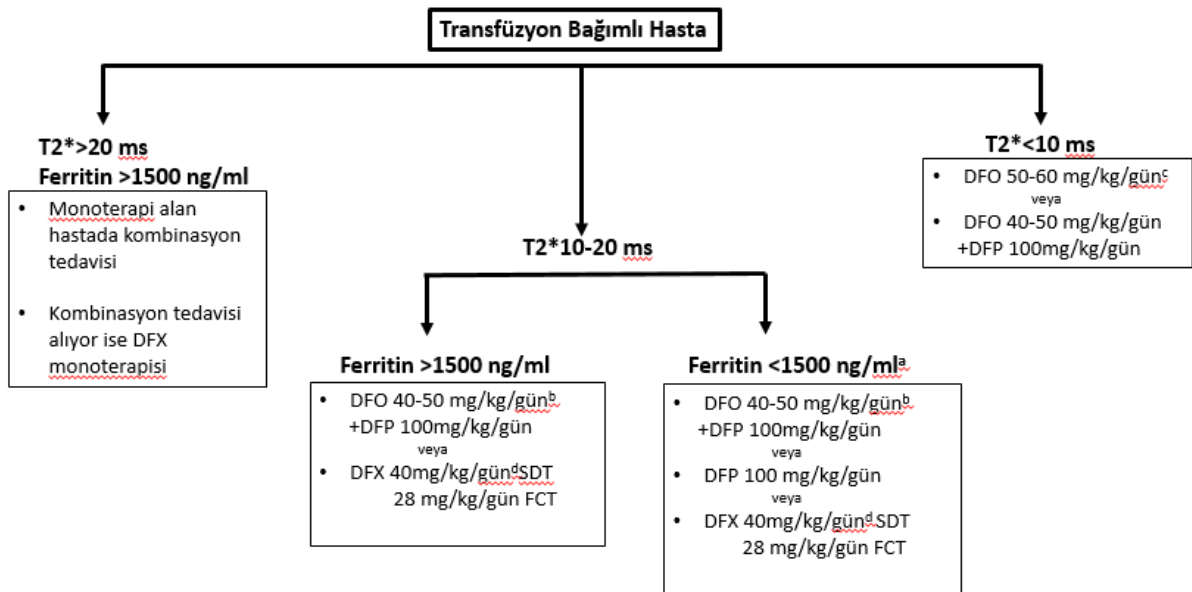


- Türkiye’de üçüncü basamak birçok merkezde T2*MR görüntüleme yapılabilmektedir.
- Serum ferritin düzeyi ölçümü kolay ve birçok yerde ulaşılabilir bir belirteçdir. Enfeksiyon ve inflamasyon gibi nedenlerle reaktif olarak yükselebildiği için seri ölçümleri daha değerlidir. Özellikle 2500 ng/mL üzerindeki değerlerde kardiyak morbidite ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir.
- Ayrıntılı bir ekokardiyografi ile kardiyak boşluk boyutları, sol ventrikül ve sağ ventrikül duvar kalınlığı, sistolik ve diyastolik fonksiyonu, pulmoner arteriyel basınç, kardiyak kapak morfolojisi ve işlevi ve perikart sıvısı gibi parametreler değerlendirilmelidir.

C1.3. Hastalık Yönetimi

- Transfüzyon öncesi hemoglobin seviyesi 9.5-10.5 gr/dL olacak şekilde düzenli kan transfüzyonu hedeflenmelidir.
- Kardiyak T2* değeri 20 ms den daha büyük olacak şekilde demir şelasyon tedavisi düzenlenmelidir. Ventriküler fonksiyonlarda bozulmanın başlaması halinde şelasyon tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. Yapılan birçok çalışma özellikle deferoipironun, miyokardiyal demir yükünü daha iyi azalttığını, SVEF'nu artırdığını ve kalp korumada diğer şelatörlerden üstün olduğunu göstermiştir. Deferoipiron ve desferoksamin kombinasyonu kardiyak demirin uzaklaştırılması için en iyi tedavi seçeneğidir. T2* MRG ve ferritin düzeyine göre tedavi yönetimi Şekil 5'te özetlenmiştir.
- Semptomatik aritmileri olan hastalarda İKD, katater ablasyon önerilebilir.
- İleri kalp yetmezliği olan hastalarda kalıcı ventriküler yardımcı alet veya kalp transplantasyonu planlanabilir.
- Hayat tarzı değişiklikleri örneğin sigaranın bırakılması, egzersiz, kilo kontrolü ve diyet önemlidir.

Şekil 5- Kardiyak T2* değerine göre demir şelatör tedavisinin yönetimi



- Demir şelasyonu hedef ferritin düzeyi 500-1000 ng/ml olacak şekilde ayarlanmalıdır.
- DFO (deferoksamin) 3-5 gün/hafta olacak şekilde planlanabilir.
- DFO 24 saat devamlı infüzyonla her gün olacak şekilde uzun süreli verilmelidir. Bu hastaların takip ve tedavilerinin 3.basamak merkezlerde devamı önerilir.
- Deferosiroks suda dağılan tablet veya film kaplı tablet şeklinde tercih edilebilir.

Tüm hastalar tedavi değişiminden önce almakta olduğu şelatörün dozu ve uyum açısından gözden geçirilmelidir.

C2. TALASEMİ HASTALARINDA KARACİĞER HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRMESİ

Fazla demirin depo edildiği birincil organ olması nedeniyle talasemi hastalarında karaciğer hastalıkları önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Etkin ve yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda kısa zamanda kritik seviyelerde karaciğer demir birikimi gözlenebilir. Karaciğerde demir birikimi sadece düzenli transfüzyon alan TBT hastaları için değil, intestinal demir emiliminin artması ve diseritropoeze bağlı olarak TBOT hastalarında da sorun oluşturmaktadır. Kronik hepatik demir birikimi talasemi hastalarında önemli bir morbidite nedeni olan karaciğer fibrozisi ve sirozla sonuçlanabilir. Bunun dışında düzenli transfüzyon alan hastalarda Hepatit-C ve daha az sıklıkla Hepatit-B enfeksiyonlarına bağlı hepatit tabloyu ağırlaştırabilir. Hepatit-C enfeksiyonu ve aşırı demir birikimi; karaciğer fibrozisi, siroz ve hepatoselüler karsinoma için bağımsız birer risk faktörü olmakla birlikte, birliktelikleri de sinerjistik etki oluşturmaktadır.

C2.1. Hastalık Değerlendirme

Karaciğerdeki bozukluğun derecesine göre ciltte pigmentasyon artışı ve hepatomegali gibi hafif bulgulardan; asit, sarılık, ensefalopati gibi ağır bulgulara kadar geniş bir klinik tablo görülebilir. Hastalarda önemli bir karaciğer bozukluğu olmadan transaminazlarda normalin 2-3 katına kadar bir artış gözlenebilir. Yine ALP ve GGT düzeylerinde hafif artış olabilir. Ağır karaciğer bozukluğu gelişen hastalarda INR, aPTT, bilirubin düzeylerinde artış, albümin düzeylerinde düşme beklenir.

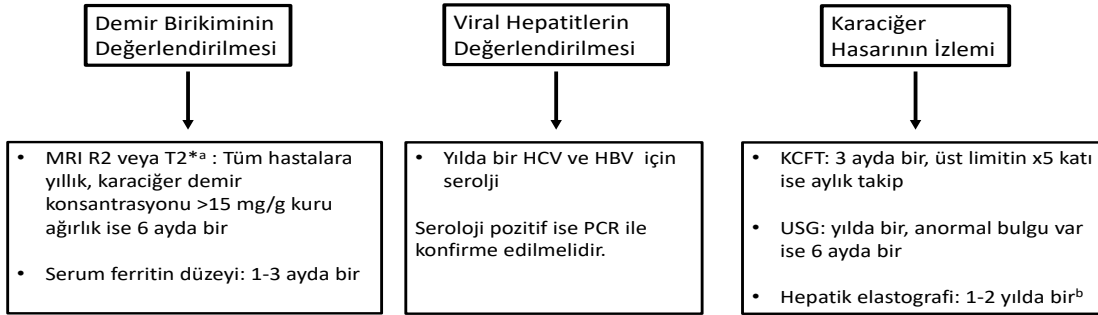
Hepatik demir birikimini değerlendirme ve takip etmede ilk tetkik ferritin düzeyidir. Serum ferritin düzeyinin >2000 ng/ml olmasının hepatik demir birikimi ile korele olduğu gösterilmiştir. Girişimsel olmayan ve demir birikimini nicelik olarak değerlendiren en önemli yöntem R2* sekans MRG'dir (R2* MRG). Karaciğer ve kardiyak MRG'nin beraber çekildiği durumlarda uygun kalibrasyon sağlanan merkezlerde T2* MRG demir yükünü değerlendirmede kullanılabilir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin hepatik demir yükünü göstermede pratik anlamı yoktur. Bu yöntemler ancak karaciğer hasarının takibinde kullanılır. Demir birikiminin nicelik olarak tespiti ve karaciğer hasarının belirlenmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak günümüzde ferritin düzeyi ve karaciğer R2* MR'ın kombine kullanımı ile biyopsi sadece transplantasyon öncesi veya siroz değerlendirmesi gibi durumlarda gerekmektedir. Hepatik fibrozis, siroz ve en sonunda hepatoselüler karsinom talasemi hastalarında gelişebilen önemli komplikasyonlardır.

Tablo 6- Talasemi hastalarında karaciğer değerlendirilmesinde kullanılan testler

Fizik muayene	Hepatomegali, palmar eritem, spider nevüs.
Karaciğer enzimleri	ALT/AST, GGT değerlerinde normal limitin 2-3 katı yükseklik
Serum ferritin düzeyi	>2000 ng/ml olanlarda hepatik aşırı demir birikiminin görülmesi
HBV, HCV serolojisi	Pozitif serolojide 12 aylık aralıklar ile PCR takibi
MRG *	Yıllık olarak hepatik aşırı demir biriminin takip edilmesi. Seçilen metod şelasyon metodunun etkililiğini de ölçer *Görüntüleme HCC erken tanısı için de önemlidir.
Transien elastografi	Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi için kullanılabilir
Karaciğer biyopsisi	Karaciğer morfolojisini ve demir yükünü değerlendirmek için altın standart olmasına rağmen invaziv bir yöntem olmasından dolayı yerini MRG ve TE ye bırakmıştır.

C2.2. Demir Birikiminin İzlemi

Şekil 6- Hepatik komplikasyonların izlemi



^a Karaciğer MR ile kardiyak MR'ın beraber çekildiği durumlarda uygun kalibrasyon sağlanan merkezlerde T2* MR da değerlendirmesi kullanılabilir.

^b Hepatik elastografi karaciğer fibrozisini değerlendirmek amaçlı kullanılan bir yöntemdir. Uygulanabilen merkezlerde hepatik değerlendirmede kullanılabilir.

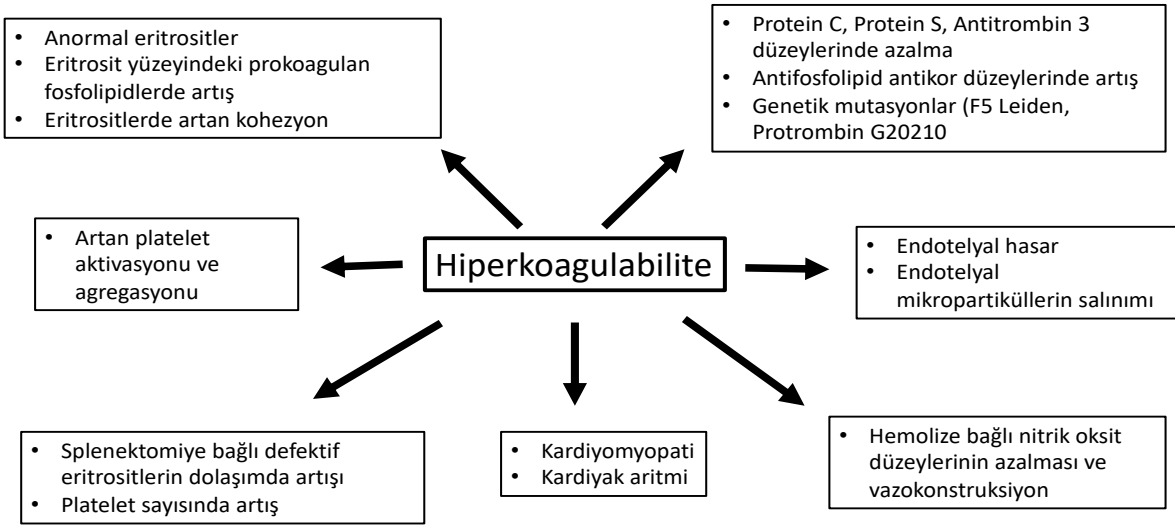
C2.3. Öneriler

- Desferoksamin, deferipron ve deferasiroks toplam vücut demir yükü ve karaciğer demir konsantrasyonunu azaltmada oldukça etkilidirler.
- Talasemi hastalarında kronik HCV ve HBV enfeksiyonlarının yakın takibi önerilir.
- Tüm HBV negatif talasemi hastalarında Hepatit B aşılama önerilmektedir.
- Talasemi hastalarında Anti HCV pozitifliği saptanması durumunda kronik enfeksiyon açısından serum/plazma HCV RNA düzeyi görülmelidir.
- Talasemili kronik HBV hastalarında tedavi kararı için serum transaminazları, HBV DNA düzeyi ve transient elastografi ile değerlendirilen karaciğer fibrozu önemli parametrelerdir.
- Tüm talasemi hastalarında 2 yılda bir hepatosellüler kanser araştırılması amacıyla karaciğer ultrasonografisi yapılmalıdır.

C3. TROMBOTİK KOMPLİKASYONLAR

- Talasemili hastalarda tromboembolik komplikasyon riski artmıştır ve bu risk splenektomili hastalarda daha da yüksektir.
- Bu durum öncelikle trombosit anormallikleri ve patolojik eritrosit yüzeyindeki anyonik fosfolipidlerin prokoagulan etkisine bağlı olmakla birlikte tüm nedenler Şekil 7'de özetlenmiştir.
- Trombotik komplikasyonlar TBOT hastalarında, TBT hastalarına göre 4 kat daha fazla gözlenmektedir. Tüm hastalarda venöz trombozlar daha siktir. Yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. 35 yaş üstü %28.2 iken 18-35 yaş arası %14.9, <18 yaş %4.1 olarak bulunmuştur.
- Splenektomi, anemi (Hb<9 g/dL) ve demir birikimi (serum ferritin >800 ug/L veya karaciğer demir konsantrasyonu 5 mg/g kuru ağırlık) bağımsız birer risk faktörüdür.
- Trombotik bir komplikasyon gelişen talasemi hastaları, diğer trombozlu hastalar gibi tedavi edilir. Kendiliğinden ve atipik bölgelerde gelişen spontan trombüslerde trombofili taraması yapılabilir.
- Düzenli transfüzyonlar ile aneminin kontrol altında tutulması inefektif eritropoezi ve patolojik eritrosit miktarını azaltarak hastaların trombojenik risklerini azaltır.

Şekil 7-Talasemi hastalarında hiperkoagulabilite nedenleri



C4. ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR

Talasemi hastalarında özellikle splenektomi yapılmış ise yaşamı tehdit eden enfeksiyöz komplikasyonlar artmaktadır. Bu komplikasyonlar tedavi ile ilişkili olabildiği gibi, hastalığın patofizyolojisi nedeni ile de olabilir (Tablo 7).

Tablo 7- Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında enfeksiyon nedenleri

Tedavi ile ilişkili faktörler	Hastalıkla ilişkili faktörler
Kan transfüzyonu	• İnfektif eritropoezis
• Transfüzyon ile geçen enfeksiyonlar	• Hemoliz
• Transfüzyon ilişkili immün modülasyon	• Anemi
• Depo eritrosit süspansiyonlarındaki bakteriyel enfeksiyon riski	
• Splenektomi	
• Demir şelasyon tedavisi	
• Santral venöz kateter	
• Allojenik kök hücre nakli	

HCV, HBV, HIV ve sifiliz eritrosit transfüzyonu ile en sık geçen enfeksiyöz ajanlardır. Transfüzyonla geçen enfeksiyon sıklığı ülkemizde efektif donör seçimi, NAT (Nükleik asit testi) testinin tüm ürünlere uygulanması ve başarılı hemovijilans sistemi ile ciddi düzeyde azalmıştır. Özellikle transfüzyon bağımlı hastaların çocukluk dönemi rutin aşılarının tamamlanması önemlidir. Her hasta yıllık HBV, HCV ve HIV serolojisi ile takip edilmelidir. Hepatit B için aşılı hastalarda anti-Hbs düzeyi düşer ise ek doz aşı uygulanması düşünülmelidir.

Tablo 8- Kan transfüzyonu ile geçen enfeksiyon ajanları

Virüsler	Bakteriler	Parazitler
Hepatit A virüs	Treponema pallidum	Plazmodium türleri
Hepatit B/D virüs	Borrelia türleri	Toxoplasma gondii
Hepatit C virüs	Brucella melitensis	Trypanosoma cruzi
Hepatit G virüs	Yersinia enterocolitica	Babesia türleri
Hepatit E virüs	Stafilokoklar	
HTLV 1/2	Pseudomonas türleri	
HIV 1/2	Serratia türleri	
CMV	Salmonella	
EBV	Campylobacter türleri	
Parvovirüs B19	Streptokoklar	

- Enfeksiyonların talasemi hastalarında demir birikimine bağlı komplikasyonlardan sonra en sık ikinci ölüm nedeni olduğu bilinmeli, hekimler yaşamı tehdit edebilecek enfeksiyonlar için her zaman dikkatli olmalıdır.
- Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonlarının depolama süresi uzadıkça eritrosit yıkımına bağlı serbest hemoglobin açığa çıkmasıyla bakterilerin ihtiyacı olan demir sağlanmakta ve böylece transfüzyon ilişkili bakteriyel enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Bu nedenle talasemili bireylerde 14 günden daha kısa süre depolanan kan ürünlerinin kullanılması önerilmektedir. Bunun dışında eritrosit süspansiyonlarına uygulanan lökosit azaltma ile CMV, herpes virüsler, retrovirüsler, bakteri ve protozoaların hastaya geçişi anlamlı olarak azalmaktadır.
- Enfekte kan bileşenleri ile transfüzyon uygulaması transfüzyon ilişkili bakteriyel sepsise neden olabilmektedir. Transfüzyonla birlikte veya kısa bir süre içinde gelişen ateş ve hipotansiyonda bu durum akla gelmelidir. En sık nedeni gram negatif bakteriler, özellikle Yersinia enterocolitica'dır. Böyle bir tabloda transfüzyon hemen durdurulmalı, gram negatif etkinlik gösteren geniş bir antibiyoterapi başlanmalıdır.
- Demir, tüm bakteriyel enfeksiyöz ajanların replikasyonu ve canlılığını sürdürmesi için gereklidir. Bu nedenle demir fazlalığı enfeksiyonlara predispoze bir ortam oluşturmaktadır. Yersinia enterocolitica, Klebsiella species, Escherichia coli, Streptococcus pneumoniae Pseudomonas aeruginosa, Listeria monocytogenes ve Legionella pneumophila gibi enfeksiyonların fazla demir varlığında virulanslarının arttığı gösterilmiştir. Demir yükünün kontrol altına alınması bu enfeksiyonlara karşı koruyuculuk sağlayabilir.

Enfeksiyona bağlı komplikasyonları azaltmak için öneriler:

- Transfüzyon öncesi Hb değerinin 9.5-10.5 g/dL ve üzerinde tutulması.
- Etketif demir şelasyonu ile demir dengesinin korunması.
- Transfüze edilecek eritrosit konsantrilerine lökosit azaltma uygulanması.
- Depolama süresi 2 haftadan kısa olan eritrosit konsantrilerinin kullanılması.
- Ateşli enfeksiyonlarda mutlaka acil değerlendirme yapılması ve uygun antibiyoterapinin başlanması.
- Ateşli bir hastalıkta ağır veya akut kardiyak yetmezliği olmayan hastalarda deferoksamin kullanılıyor ise geçici olarak durdurulması. Desferoksamin Yersinia ve mucor mikozis gibi enfeksiyonlarda siderofor olarak görev yaparak, enfeksiyon tablosunu ağırlaştırabileceği için bu etmenler dışlanana kadar kesilmesi önerilir.
- Transfüzyon ilişkili sepsisten şüphelenilirse transfüzyonun durdurulması, geniş spektrumlu antibiyoterapi düzenlenmesi.
- Splenektomi endikasyonu olan hastalarda aşılama programının dikkatle uygulanması
- Yıllık viral serolojilerin takibi.

C5. AğIZ DIş SAğLIğI ve DIş TEDAVİSİ

Talaseminin ağız - yüz bulguları aşağıdaki gibidir:

- Üst çenenin genişlemesi
- Üst ön dişlerin yer değiştirmesi ve aralıklı olması
- Diş çürüğünde artış
- Gecikmiş diş gelişimi
- Diş morfolojisinde değişiklik
- Alveolar kemiğin “tavuk teli benzeri” radyolojik görünümü
- Maksillar sinüslerin gecikmiş havalanması
- Parotislerin ağrılı şişmesi ve ağız kuruluğu
- Mukozal solukluk ve diş renginde bozulma
- Glossit
- Ağızda ülserler (nadir)
- Nekrotizan gingivostomatit (nadir)

Diş tedavisinde anestezi:

- Hastaların çoğu lokal anestezi ile tedavi edilebilir.
- Adrenalin içeren anestezikler dolaşımı bozabileceğinden önerilmez. Vazokonstrüktör içermeyen anestezikler önerilir.
- Daha derin anestezi gerekiyorsa %2'lik lidokain - 1/100000'lik epinefrin önerilir.
- Sedasyon gerekirse anemik hastalarda solunum depleasyonu riskinden dolayı inhaler anestezikler intravenöz anesteziklere tercih edilir

- Genel anestezi gerekirse çocuk ya da erişkin hematoloji ve anestezi uzmanı görüşü alınır. Yatan hastalarda uygulanır.
- Komorbiditeler yönünden dikkatli olunmalıdır.

Diş tedavisi:

- Düzenli takip ve koruyucu önlemler önem arzeder.
- Maksiller ön diş anormalliklerinin düzeltilmesi için ortodontik müdahaleye erken başlanmalıdır.
- Diş çürüğü ve periodontal hastalık riski yüksektir. İnvaziv diş tedavileri ile risk daha da artar.
- Ağız hijyeni önerileri, diyet tavsiyesi, florür uygulaması, fissür örtücüler invaziv dental girişim ihtiyacını azaltır.
- Son zamanlarda bifosfonat ile ilişkili çene nekrozları tanımlanmıştır. Bifosfonat tedavisi öncesi tüm hastalar diş muayenesinden geçirilmelidir. İlaç kullanımı sırasında diş çekimi düşünülüyorsa çene cerrahından görüş istenebilir. Gerekmedikçe diş çekiminden kaçınılmalıdır.
- Transfüzyon günleri invaziv dental girişimlerden kaçınılır.
- Talasemik hastalarda enfeksiyon riski olduğu için diş çekimi yada diş taşı temizliği sonrası bakteriyemi riski olabilir. Bakteriyal endokarditin önlenmesi için profilaksi uygulanabilir.
- Enfeksiyon açısından risk altındaki hastalar dental tedaviler öncesi konsülte edilmelidir. Profilaksi önerileri tabloda gösterilmiştir.
- Akut diş enfeksiyonu ya da abselerinde acil diş müdahalesi ve antibiyotik başlanır.

Profilaksi*:

		Girişimden 30-60 dak önce tek doz	
Durum	Antibiyotik	Erişkin	Çocuk
Oral	Amoksilin	2 gr	50 mg/kg
Oral alamıyorsa	Ampisilin veya cefazolin - ceftriaxone	2 gr im/iv 1 gr im/iv	50 mg/kg im/iv 50 mg/kg im/iv
Oral penisilin /ampisilin allerjisi var	Cephalexin** Azitromisin/klaritromisin	2 gr 500 mg	50 mg/kg 15 mg/kg
Oral alamıyor ve penisilin /ampisilin allerjisi var	Cefazolin – ceftriaxone**	1 gr im/iv	50 mg/kg im/iv

*Amerikan Kalp Birliği (AHA, American Heart Association) önerileri.

**Penisilin allerjisi olan hastalarda enfeksiyon hastalıkları ve allerji uzmanından konsültasyon istenmelidir.

C6. KISIRLIK VE GEBELİK

Hipofizde aşırı demir yüklenmesi, kadınlarda kısırlığın ana nedenidir. Talasemi major hastalarında over fonksiyonları normal olduğu için, ovulasyon indüksiyonu ile gebelik meydana gelebilir. Kadınlarda ovulasyon, erkeklerde spermatogenez gonadotropin tedavisi ile indüklenebilir. Bu hastalarda kısırlık tedavisi iyi bir planlama ve hazırlık gerektirir. Ovulasyon indüksiyonu uzman bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Gebelik planlanması için gerekli olanlar:

Kardiak fonksiyon; EKG, EKO, gerekirse kardiak T2*MRG
Karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer USG
Damarlar; pıhtılaşma faktörleri (INR, protein C ve S, homosistein, trombofili paneli) ve Doppler USG
Endokrin; tiroid fonksiyonları, kalsiyum dengesi, D vit düzeyi
Pankreas; OGTT ve diyabet kontrolü
Viral enfeksiyon taraması; HBV,HCV,HIV, rubella, toxoplazma
Demir durumu değerlendirmesi ve optimum şelasyon tedavisi
Kullandığı ilaçların değerlendirilmesi
Edinsel eritrosit antikörlerinin tespiti (indirect Coombs testi)
Hastanın eşinin hemoglobinopati yönünden değerlendirilmesi
Gerekli hallerde genetik danışmanlık verilmesi

Gebelik talaseminin doğal seyrini değiştirmez. İstirahat halinde kalp fonksiyonları normale genellikle gebelik normal seyredir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu veya önemli bir aritmi varsa gebelik planlanmaz. Kardiak T2* MRG çekilir. T2* MRG <20 ms ise gebelik öncesinde agresif demir şelasyon tedavisi düzenlenir. Kardiak fonksiyonlar bir kaç ay ile 2 yıl süreye kadar geçen zamanda düzelebilir.

Gebelik öncesi ve sonrası ilaçlar:

Folik asit desteği
Oral demir şelatör ilaçlar kesilerek gebelikten 3 ay önce deferoksamine geçilir*
ACE inhibitörleri kesilir
Metformin güvenlidir. Gerekirse insüline geçilir.
Bifosfonatlar gebelik boyunca kontrendikedir. Gebelikten 6 ay önce kesilir.
Ca ve D vit desteği sağlanır.
Hidroksiüre, interferon ve ribavirin de 6 ay önce kesilir.
Karbimazol antitiroid ilacını alıyorsa propiltiourasile geçilir.
Hipotiroidi varsa tiroksin

*Gebelik başlamadan kesilir. Kardiak fonksiyon bozulmuşsa ilk trimestirden sonra deferoksamine tekrar başlanabilir.

Gebelikte artan riskler:

Gebelikte özellikle kardiyak komplikasyonlara dikkat edilmelidir. Gebeliğe özgü komplikasyonlar diğer kişilerle aynı ve abortus riski de normal popülasyondan farklı değildir. Fetal malformasyon riskinde artış olmasa da fetal büyüme geriliği riski 2 kat ve erken doğum riski 2 kat artmıştır. HBV, HCV ve HIV pozitif annelerde hastalığın bebeğe geçiş riski ve antikor taşıyan annelerde izoimmunizasyon riski mevcuttur. Gebelikte tromboz riski 3-4 kat arttığı için 2. trimesterden itibaren bütün gebelere düşük moleküler ağırlıklı heparin önerilir. Düşük halinde de 7 gün daha devam edilir. Yüksek trombosit sayısı olduğunda aspirin verilir.

Gebelik, doğum ve sonrasında yapılacaklar:

Her trimesterde kalp, karaciğer ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilir
Gestasyonel diyabet için 16. haftada tarama yapılır. Normalse 24-28. haftalarda tekrarlanır. Diyabet saptanırsa aylık değerlendirilir.
Kronik anemi fetal büyüme geriliğine yol açabileceğinden Hb 10 gr/dL üzerinde tutulur.
24-26. haftalardan itibaren seri fetal USG taraması yapılır.
Komplike olmayan gebelikler normal doğum ile sonlanabilir. Ancak komplikasyonlu gebeliklerde sezeryan yapılır.
Doğum sonrası venöz tromboz riski vardır. Düşük molekül ağırlıklı heparin vajinal doğumdan sonra 7 gün, sezeryan sonrası 6 hafta süreyle verilir.
HIV, HBV, HCV yoksa emzirme teşvik edilmelidir.
Doğumdan 2-3. hafta sonra desferoksamin başlanır.*
Doğumdan sonra kontrasepsiyon için progesterone içeren preparatlar yada kondom önerilir. Rahim içi araçlar ve östrojen içeren preparatlar önerilmez.
Bifosfonatlar emzirme bittikten sonra başlanabilir.
Multidisipliner yaklaşım esastır.
Bebeğin hemoglobinopatisi olup olmadığı uygun zamanda tercihen bir yaş sonrası taranır.

* Hastalar bu ilacı alırken bebeğini emzirebilir. Desferoksaminin oral absorpsiyonu zayıftır.

C7. ENDOKRİN HASTALIKLAR

Endokrin komplikasyonlar da çoğunlukla artmış demir yükü ile ilişkilidir. Tüm endokrin sorunlar hastanın yaşına göre çocuk/erişkin hematolog ve çocuk/erişkin endokrinolog ile birlikte izlenmelidir. Hastaların % 50-100'ünde geçmiş puberte ve hipogonadizm, % 6-35'inde hipotiroidizm, % 10-24'ünde bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus, % 1-19'unda hipoparatiroidizm ve % 45'inde biyokimyasal adrenal yetmezlik izlenebilir. Ancak, klinik adrenal yetmezlik nadiren görülür.

Gecikmiş puberte ve hipogonadizm:

- Gecikmiş puberte, kızlarda 13 yaşına kadar erkeklerde 14 yaşına kadar pubertal gelişimin ilk belirtilerinin başlamaması olarak tanımlanır.
- Puberte duraklaması pubertenin başlangıcından sonra 4 yıl içinde tamamlanamamasıdır.

- Hipogonadizm, gonadal yetersizlik sonucu erkeklerde testosteron eksikliği, kızlarda östrojen eksikliği sonucu gelişmektedir.
- Tanısal değerlendirmede bazal seks steroid hormonlarının (estradiol ve testosteron) düşüklüğü ile birlikte bazal FSH ve LH değerlerinin düşük olması gerekir. GnRH testi ile değerlendirme yapıldığında FSH ve LH yanıtındaki yetersizlik hipogonadotropik hipogonadizmi (hipofizier yetmezlik) destekler.
- Tedaviye kızlarda oral etinil estradiol tedavisi (günlük 2 µg) ile başlanır. Tedaviye 6 ay süre ile kademeli doz artımı yapılarak devam edilir. Östrojen tedavisi 2 yıla tamamlandıktan veya ilk östrojen çekilme kanaması görüldükten sonra tedaviye progesteron hormonu eklenir.
- Erkeklerde ise testosteron esterleri ve hCG + rekombinant FSH kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. Depo testosteron esteri intramuskuler 50 mg/ay başlanarak kademeli olarak 6 -12 ayda bir doz artımı yapılır.

Hipotiroidizm:

- Tanı için; serbest T4 ve TSH yeterlidir. Yıllık taramalar 9 yaşında başlar.
- Subklinik hipotiroidizm; yüksek TSH düzeyi ve normal serbest T4 düzeyi ile karakterizedir
 - Hafif: normal serbest T4 ve TSH 5-10 µU/ml
 - Belirgin: normal serbest T4 ve TSH > 10 µU/ml
- Aşık hipotiroidizm; yüksek TSH ve düşük serbest T4 düzeyleri izlenir
- Santral hipotiroidi; düşük serbest T4 ve düşük /normal TSH düzeyleri izlenir
- Tedavide;
 - Aşık ve santral hipotiroidizm olgularında levotiroksin (L-tiroksin) verilir.
 - Subklinik hipotiroidide şelasyon tedavisine odaklanılmalı ve hastalar dikkatli izlenmelidir.
 - Subklinik hipotiroidide TSH düzeyi 10 µU/ml ve üzerindeyse levotiroksin (L-tiroksin) tedavisi başlanmalıdır. TSH 5-10 µU/ml arasında ise kliniğe göre tedavi başlanabilir.

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve insulin bağımlı diabetes mellitus (DM):

- 10 yaşından sonra oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilir.
- Tanı;
 - Açlık kan glukozu >126 mg/dl olması diabetes mellitus için tanısaldır.
 - OGTT'de 2. saat kan glukozu >200 mg/dl olması diabetes mellitus için tanısaldır.
 - OGTT'de 2. saat kan glukozu 140-199 mg/dl arasında olması bozulmuş glukoz intoleransı için tanısaldır.
- Tedavi ve izlem;
 - Yoğun demir şelasyon tedavisi
 - Kronik hepatit C enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi.
 - Hastanın diyetinin düzenlenmesi, düzenli fiziksel aktivite

- DM tedavisinin kişiselleştirilmesi gerekir. Talasemili hastalarda oral antidiabetik ilaçların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çok az çalışma vardır.
- Aşık DM geliştiğinde hastalara insülin tedavisi gerekebilir.
- Diyabetli talasemi hastalar düzenli olarak multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir.
- Evde şeker ölçüm cihazı kullanılması önerilir.
- Kan şekeri 250 mg/dl üzerine çıkarsa idrarda keton ölçümü tavsiye edilir.
- Böbrek fonsiyonları düzenli kontrol edilmelidir.
- DM gelişen olgularda böbrek etkilenimi açısından yılda en az 1 kez idrar mikroalbumin testi yapılması, mikroalbuminuri tespit edilirse de 3-6 aylık periyodlarla ölçümü önerilir.
- DM gelişen hastalara retinopati açısından yıllık göz muayenesi tavsiye edilir.

Hipoparatiroidizm:

- Parestezi ve EKG de uzamış QTc intervali saptanır. Daha ağır vakalarda tetani, nöbetler veya kalp yetmezliği izlenebilir.
- 16 yaşından itibaren serum kalsiyum ve serum fosfor düzeyleri bakılır. Düşük kalsiyum ve yüksek fosfor düzeyleri olan olgularda, paratiroid hormon ölçümü yapılmalıdır.
- Tedavi:
 - Birincil amaç, semptomların kontrolü, serum kalsiyum düzeylerinin alt sınırdaki tutulması, serum fosforunun normal aralıkta tutulması, nefrolitiasis, nefrokalsinozis ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını engellemek amacıyla 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyinin 300 mg ve altında tutulması ve kalsiyum fosfatın 55mg/dl'in altında tutulmasını sağlamaktır.
 - Oral vitamin D veya analogları verilebilir. Bazı hastalar serum kalsiyum düzeylerinin normal aralıkta korunabilmesi için yüksek dozda vitamin D alma gereksinimi duyabilir. Bu tedavinin en sık komplikasyonu hiperkalsemi olduğundan kalsiyum düzeyleri sıkı takip edilmelidir.
 - Kalsitriol (0.25-1.0 µg, günde iki kez) genellikle yeterlidir. Tedavinin başlangıcında haftalık kan testleri gerekir. Sonrasında ise izlemde kan ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfat ölçümleri önerilir.
 - Persistan hiperfosfatemili hastalarda fosfor bağlayıcı ajanlar tedaviye eklenebilir.
 - Ağır hipokalsemiye bağlı tetani ve kalp yetmezliği durumlarında intravenöz kalsiyum uygulanması sonrası oral vitamin D ile tedaviye devam edilir.
 - Hiperkalsiüri olgularda, sodyum alımının kısıtlanması ve kalsiyum/vitamin D doz azaltımı gerekli olabilir.
 - Özel bir diyet yoktur.

Adrenal yetmezlik:

- Tanı: asteni, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı ve kilo kaybı gibi şikayetler talasemide de olduğu için hafif adrenal yetmezlik bulguları maskelenebilir.

- Bazal ACTH ve kortizol seviyesine bakılır. Gerekli durumlarda ACTH uyarı testi yapılmalıdır.
- Adrenal fonksiyonlarının özellikle büyüme hormonu eksikliği olup rekombinan büyüme hormonu alan hastalarda 1-2 yılda bir test edilmesi gerekir.
- Adrenokortikal subklinik bozukluk sıktır. Tedavide stresli olaylar hariç önemli bir klinik problem yaratmaz. Sadece cerrahi gibi stresli olaylarda önerilir.

C8. KEMİK HASTALIĞI

Kemik anormallikleri hem TBT hem de TBOT hastalarında sık görülür. Bu anormallikler azalmış KMY, spontan kırıklar ve vertebra ve sinirlerin sıkışmasına yol açan spinal deformitelerdir.

Tanı:

- Kalça ve lomber vertebralarda Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DEXA) ile KMY ölçümü altın standarttır.
- Erişkin
 - T-skoru ≥ -1.0 normal, -1 ile -2.5 arasında osteopeni ve ≤ -2.5 osteoporoz olarak kabul edilir. Bu değerler postmenapoz kadın ve 50 yaş üstü erkekler için geçerlidir.
 - Premenapoz kadın ve 50 yaş altı erkekler Z-skoru kullanılır.
 - En az bir vertebra kompresyonunun kırığının varlığı osteoporozun göstergesidir.
 - Vertebral kompresyon kırıklarının yokluğunda, hem klinik olarak anlamlı bir kırık öyküsü hem de KMY Z-skoru < -2.0 (yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış) varlığı osteoporoz tanısı için yeterlidir.
- Çocuk
 - KMY, lomber vertebraların (L1-L4) ve tüm vücut DEXA ile boy ve yaşına göre Z-skoru olarak hesaplanır.
 - Osteoporoz tanısı, yaşa göre düzeltilmiş KMY Z-skoru ≤ -2 ve 10 yaşına kadar iki veya daha fazla uzun kemik kırığının veya 19 yaşından önce herhangi bir yaşta üç veya daha fazla uzun kemik kırığının varlığı olarak tanımlanan düşük travmalı kırık öyküsü veya KMY'den bağımsız olarak lokal hastalık veya yüksek enerjili travma yokluğunda bir veya daha fazla vertebra kırığı olması sonucunda konur.
- Spinal dejeneratif iskelet değişiklikleri de yanlış kemik hastalığı tanısına neden olabilir. Bunlar MRG ile tespit edilebilir.
- Aşırı hepatik ve kardiyak demir depolanması da KMY değerlendirmesinde potansiyel hatalara yol açabilir.
- Tüm TBT ve TBOT hastalarında kemik sağlığının değerlendirilmesi 10 yaşında başlar. Serum kalsiyum, fosfat, alkalın fosfataz, D vitamini, PTH ve idrar kalsiyum ve fosfat miktarlarına yıllık bakılır.
- KMY'nin DEXA ile değerlendirilmesi de 10 yaşında başlar ve 2 yılda bir yapılır. Aynı anda vertebra kırığı da araştırmak için lateral vertebral grafileri çekilir. Ancak klinik endikasyon

yoksa ertelenebilir. Omurga MR'ı dejeneratif spinal iskelet değişikliklerini dışlamak için düşünülebilir.

Erken kemik kaybının önlenmesi ve tedavisi:

- Ergenlikte KMY kontrolü başlanmalıdır
- Fiziksel aktivite cesaretlendirilmelidir
- Sigara kullanılmamalı, kullanılıyorsa bırakılmalıdır
- Yeterli kalsiyum ve D vitamin alımı sağlanmalıdır
- DM erken tanı ve tedavisi sağlanmalıdır
- Yeterli demir şelasyonu yapılmalıdır
- Yeterli kan transfüzyonu yapılmalıdır
- Gonadal yetmezlik varsa hormonal tedavisi yapılmalıdır

Medikal tedavi:

- Bisfosfonatlar kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Aşağıdakilerden herhangi biri tercih edilebilir.
- Erişkin
 - Oral alendronate 10 mg/gün veya her 3 ayda bir iv 4mg zolendronik asit veya her 6 ayda bir iv 100 mg neridronat veya ayda bir iv 30 mg pamidronat. Görüş birliği olmamakla birlikte bisfosfonat tedavisi 2-3 yılı geçmemelidir.
 - Bisfosfonat tedavisi alan hastaların aynı zamanda D vit ve oral kalsiyum tedavisi (200-1000 mg) de alması gerekir. Hastalarda idrar Ca takibi de yapılmalıdır. Nefrolitiazise neden olabilirler.
- Çocuk
 - Pamidronat, zolendronat ve aledronat tedavileri tercih edilmektedir.
 - Farklı tedavi protokolleri vardır. Doz ve süreler yaş, kilo ve protokollere göre değişir.
 - Yan etki olarak en sık kalsiyum düzeyinde geçici düşme görülmektedir. İnfluenza benzeri etki (ateş, kas ağrısı, kusma), çenede osteonekroz görülebilmektedir.
 - Bisfosfonat tedavisi öncesi serum vitamin D düzeylerinin yeterli olması hipokalsemi gelişimi riskini azaltmaktadır. Tedavi verilme süresince kalsiyum desteği verilmelidir.

REFERANSLAR

1. John Old, Prevention and Diagnosis of Haemoglobinopathies a Short Guide for Health Professionals and Laboratory Scientists, TIF Publication 2016.
2. Angastiniotis M, Petrou M, Loukopoulos D, Modell B, Farmakis D, Englezos P, Eleftheriou A. The Prevention of Thalassemia Revisited: A Historical and Ethical Perspective by the Thalassemia International Federation. Hemoglobin. 2021 Jan;45(1):5-12. doi: 10.1080/03630269.2021.1872612. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33461349.
3. Sinan Beksaç, M., Gumruk, F., Gurgey, A., Cakar, N., Mumusoglu, S., Ozyuncu, O., & Altay, C. (2011). Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. Pediatric hematology and oncology, 28(1), 51-55.
4. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi (2016)(<https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-71523/ulusal-kan-ve-kan-bilesenleri-hazirlama--kullanim-ve-kalite-guvencesi-rehberi-2016.html>)
5. Kan Hizmet Birimleri için Ulusal Standartlar Rehberi,(2016). (<https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-71522/kan-hizmet-birimleri-icin-ulusal-standartlar-rehberi-2016.html>.)
6. Ulusal Hemovijilans Rehberi (<https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-71525/ulusal-hemovijilans-rehberi-versiyon-2-2020.html>).
7. Farmakis, D., Porter, J., Taher, A., Cappellini, M. D., Angastiniotis, M., & Eleftheriou, A. (2022). 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. (<https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2021/06/GUIDELINE-4th-DIGITAL-BY-PAGE.pdf>)
8. Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.1 Eylül 2019. (<https://thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Eritrosit-Tani-ve-tedavi-Kilavuzu-2019.pdf>)
9. The Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada. (http://www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Thalassemia-Guidelines_LR.pdf)
10. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK, 3rd Edition (2016). (<https://www.stgeorges.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/02/UKTS-adults-and-children-with-thalassaemia-guidelines-2016.pdf>)
11. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Risk Grubu Aşılımları Rehberi.
12. Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, Hassapopoulou E, Economou M, Kourakli A, Maragos K, Kontogianni K, Lafioniatis S, Vrettou E et al: A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. Ann Hematol 2012, 91(9):1451-1458.
13. Aydinok Y, Oymak Y, Atabay B, Aydogan G, Yesilipek A, Unal S, Kilinc Y, Oflaz B, Akin M, Vergin C et al: A National Registry of Thalassemia in Turkey: Demographic

- and Disease Characteristics of Patients, Achievements, and Challenges in Prevention. *Turk J Haematol* 2018, 35(1):12-18.
14. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J: Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail* 2017, 19(4):479-489.
 15. 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.
 16. Marsella M, Borgna-Pignatti C, Meloni A, Caldarelli V, Dell'Amico MC, Spasiano A, Pitrolo L, Cracolici E, Valeri G, Positano V et al: Cardiac iron and cardiac disease in males and females with transfusion-dependent thalassaemia major: a T2* magnetic resonance imaging study. *Haematologica* 2011, 96(4):515-520.
 17. Viprakasit V, Ajlan A, Aydinok Y, Al Ebadi BAA, Dewedar H, Ibrahim AS, Ragab L, Trad O, Wataify AS, Wong LLL et al: MRI for the diagnosis of cardiac and liver iron overload in patients with transfusion-dependent thalassaemia: An algorithm to guide clinical use when availability is limited. *Am J Hematol* 2018, 93(6):E135-E137.
 18. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT: Iron overload in non-transfusion-dependent thalassaemia: a clinical perspective. *Blood Rev* 2012, 26 Suppl 1:S16-19.
 19. Kountouras D, Tsagarakis NJ, Fatourou E, Dalagiorgos E, Chrysanthos N, Berdoussi H, Vgontza N, Karagiorga M, Lagiandreou A, Kaligeros K et al: Liver disease in adult transfusion-dependent beta-thalassaemic patients: investigating the role of iron overload and chronic HCV infection. *Liver Int* 2013, 33(3):420-427.
 20. Jang TY, Lin PC, Huang CI, Liao YM, Yeh ML, Zeng YS, Liang PC, Hsu WY, Tsai SP, Lin ZY et al: Seroprevalence and clinical characteristics of viral hepatitis in transfusion-dependent thalassaemia and hemophilia patients. *PLoS One* 2017, 12(6):e0178883.
 21. Krittayaphong R, Viprakasit V, Saiviroonporn P, Wangworatrakul W, Wood JC: Serum ferritin in the diagnosis of cardiac and liver iron overload in thalassaemia patients real-world practice: a multicentre study. *Br J Haematol* 2018, 182(2):301-305.
 22. Wood JC: Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011, 2011:443-450.
 23. Brittenham GM: Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011, 364(2):146-156.
 24. Taher AT, Cappellini MD: How I manage medical complications of beta-thalassaemia in adults. *Blood* 2018, 132(17):1781-1791.
 25. Eldor A, Rachmilewitz EA: The hypercoagulable state in thalassaemia. *Blood* 2002, 99(1):36-43.
 26. Taher AT, Cappellini MD, Bou-Fakhredin R, Coriu D, Musallam KM: Hypercoagulability and Vascular Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018, 32(2):237-245.

27. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD: Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006, 96(4):488-491.
28. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned M, Cesaretti C, Cappellini MD: Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010, 8(10):2152-2158.
29. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD: Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010, 115(10):1886-1892.
30. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Graziadei G, Magestro M, Wulff J, Pietri G, Taher AT: Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with beta-thalassemia intermedia: the ORIENT study. *Haematologica* 2014, 99(11):e218-221.
31. Domanovic D, Tedder R, Blumel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, Sauleda Oliveras S, O'Riordan J, Boland F, Harritshoj L et al: Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill* 2017, 22(16).
32. Singh H, Pradhan M, Singh RL, Phadke S, Naik SR, Aggarwal R, Naik S: High frequency of hepatitis B virus infection in patients with beta-thalassemia receiving multiple transfusions. *Vox Sang* 2003, 84(4):292-299.
33. Marwah SS, Blann A, Harrison P, Lumley MA, Wright J, McDowell J, Phillips JD, Rea C, Bareford D: Increased non-transferrin bound iron in plasma-depleted SAG-M red blood cell units. *Vox Sang* 2002, 82(3):122-126.
34. Cervia JS, Wenz B, Ortolano GA: Leukocyte reduction's role in the attenuation of infection risks among transfusion recipients. *Clin Infect Dis* 2007, 45(8):1008-1013.
35. Lindholm PF, Annen K, Ramsey G: Approaches to minimize infection risk in blood banking and transfusion practice. *Infect Disord Drug Targets* 2011, 11(1):45-56.
36. Weinberg ED: Microbial pathogens with impaired ability to acquire host iron. *Biometals* 2000, 13(1):85-89.
37. Thornhill MH et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011; 342
38. Antibiotic Prophylaxis for Dental Patients at Risk for Infection. Latest revision 2019. BEST PRACTICES: ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS (https://www.aapd.org/globalassets/media/policies_guidelines/bp_antibioticprophylaxis.pdf)
39. Carlberg KT et al. Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion- Dependent Thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics*. 2018 (32); 297-315

40. Deferoxamine use while breastfeeding. Medically reviewed by Drugs.com. Last updated on Apr 16, 2022.
41. Howard SR, Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 Aug 1;32(4):355-72.
42. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, Rosen HN, Weber DR, Zemel BS, Shepherd JA. Executive summary of the 2019 ISCD position development conference on monitoring treatment, DXA cross-calibration and least significant change, spinal cord injury, peri-prosthetic and orthopedic bone health, transgender medicine, and pediatrics. *Journal of Clinical Densitometry*. 2019 Oct 1;22(4):453-71.
43. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, Jefferies C, Hofman PL, Jensen DE, Woodhead H, Brown J. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2018 Mar 1;54(3):223-33.
44. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;2007(4)