

DERLEME

## Talasemi İntermedia

Tiraje CELKAN<sup>1</sup>, Hande KIZILOCAK<sup>1</sup>

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul.

### ÖZET

Beta talasemi hastalığı beta globin zincirlerinin sentezindeki bozukluk, alfa ve beta zincir dengesizliği, etkin olmayan eritropoez ve kronik aneminin sonucu gelişir. Talasemide klinik bulgu oldukça değişkendir, bir uçta hiçbir klinik bulgusu olmayan taşıyıcı bireyler var iken, diğer uçta yaşamının birinci yılından itibaren derin anemi nedeni ile düzenli transfüzyon gereksinimi olan ağır seyirli hastalar olabilir. Beta talasemi intermedia klinikte talasemi minörden ağır, fakat talasemi majörden hafif hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Yapılan son çalışmalar talasemi intermedianın düşünülen aksine çok da hafif seyretmediğini, organ işlev bozuklukları ve komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Biz de bu nedenle, bu grup talasemi hastalarına dikkat çekerek, olguların tanı ve izlemini (kan transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi, splenektomi, safra taşları, tromboemboliye yatkınlık, pulmoner hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği ve diğer endokrin yan etkiler) tartışmayı hedefledik.

**Anahtar Kelimeler:** Globin defekti. Talasemi. Talasemi intermedia.

### Thalassemia Intermedia

### ABSTRACT

Beta-thalassemias are a group of hereditary blood disorders characterized by anomalies in the synthesis of the beta chains of hemoglobin, impaired alfa beta globin ratio, ineffective erythropoiesis and chronic anemia resulting in variable phenotypes ranging from severe anemia and transfusion dependency to clinically asymptomatic individuals. The term thalassemia intermedia refers to patients with clinical symptoms which are too mild than thalassemia major and too severe than thalassemia minor. Recent studies show that thalassemia intermedia is not as harmless as we think and is associated with organ dysfunctions, complications and high morbidity rate. For these problems, we want to mention iron chelation therapy, splenectomy, gall stones, hypercoagulability, pulmonary hypertension, growth retardation and other endocrine complications of these patients.

**Key Words:** Globin pathology. Thalassemia. Thalassemia intermedia.

Kalıtsal hemogloblin (Hb) bozuklukları iki ana başlık altında incelenebilir. Birincisi, hemogloblini oluşturan globin zincirlerinden birinin yapımında yetersizliğe ikincil oluşan alfa veya beta talasemi; ikinci grup yapısal hemogloblin bozukluklarına bağlı oluşan Hb S, C ve E gibi farklı Hb'lerdir. Talasemi mutasyonunun tipi ve eşlik eden yapısal Hb bozukluklarının kalıtımı sonucu değişik fenotipler karşımıza çıkmaktadır. Talasemi fenotiplerinin ve hastalığın şiddetinin belirlenmesindeki en önemli etmen transfüzyon bağımlılığıdır. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler üç klinik şekilde incelenir:

- Beta talasemi intermedia,
- Hb E/ Beta (B) talasemi (hafif- orta şekil)
- Alfa talasemi intermedia (Hb H hastalığı).

Kalıtsal Hb bozuklukları düşük ve orta sosyoekonomik seviyedeki sahra altı Afrika, Akdeniz, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya ülkelerinde görülmektedir. Burada en önemli belirleyici bu bölgelerde akraba evliliğinin sık görülmesi ve talasemi taşıyıcılarının malaryaya olan direncidir. Ancak bu bölgelerden göç edilmesi sonucu kalıtsal Hb bozuklukları Avrupa ve Kuzey Amerika'da da görülmeye başlanmıştır.

Her yıl 68,000 çocuk çeşitli talasemi sendromları ile doğmakta ve dünya nüfusunun % 1,5'u (80-90 milyon) beta talasemi taşıyıcısı olarak kayıtlara geçmektedir. Dünya nüfusunun %5'ini taşıyıcı olarak görülen ve ortalama 1 milyon kişide çeşitli klinik bulgular ile görülen alfa talasemi, en sık görülen kalıtsal Hb bozukluğudur. Alfa talaseminin transfüzyon bağımlı olmayan şeklinin, alfa talasemi intermedia (Hb H hastalığı), yıllık sıklığı ise 10,000'dir<sup>1,2</sup>.

Geliş Tarihi: 18 Ekim 2017  
Kabul Tarihi: 02 Kasım 2017

Dr. Hande KIZILOCAK  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı,  
İstanbul.  
Tel: 0212 414 30 00  
E-posta: handekizilocak2@yahoo.com

## Talasemi intermedia

Tüm talasemilerin, %10'u talasemi intermediadır (TI)<sup>1</sup>. Talasemi sendromlarında aneminin nedeni alfa ve beta zincirleri arasında yapım miktarındaki değişiklik nedeni ile ortamda hemoglobinin oluşturamayan yapım fazlası zincirlerin eritrosit içinde membrana yapışması ve eritrositlerin dalakta erken yıkılmasıdır. Beta talasemi intermediada fenotipin belirleyicisi beta globin zincir oranını belirleyen mutasyonun tipidir ve 200'den fazla homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyon belirlenmiştir<sup>2</sup> (güncel mutasyon listesi için internet adresi: <http://globin.cse.psu.edu>). Bazı mutasyonlarda az da olsa beta zincirinin yapıyor olması, klinikte karşımıza transfüzyon gereksiniminin olmaması ile çıkmaktadır. Talasemi intermediada görülen hafif aneminin nedenleri: alfa/beta globin zincir dengesizliğinin ve etkin olmayan eritropoezin daha az olması, alfa Hb sağlamlaştırıcı protein fazlalığı ve erişkin yaşamdaki etkin gama zincir yapımıdır.

Talasemi intermedialı hastalar, talasemi majöre kıyasla daha ileri yaşlarda hafif bir anemi ile doktora başvurur<sup>3</sup>. Eritrosit göstergeleri karşılaştırıldığında, talasemi majörde Hb: < 7 g/dl, MCV: 50-70 fl, MCH: 12-20 pg; talasemi intermediada Hb: 7-10 g/dl, MCV: 50-80 fl, MCH: 16-24 pg'dır<sup>4</sup>. Talasemi intermediada klinik genelde kendini iki yaştan sonra gösterdiği için açıklanamayan anemilerde ayırıcı tanıda talasemi intermediayı da düşünmek gerekir.

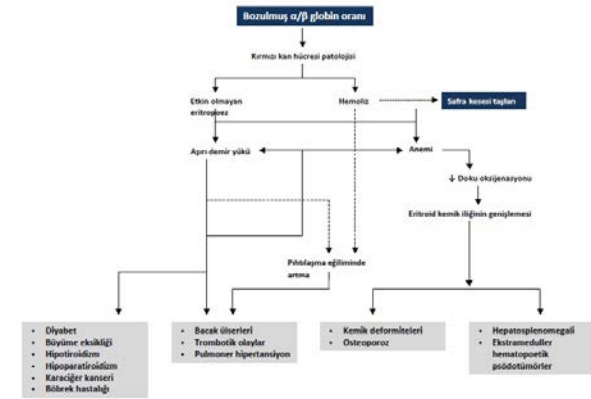
## Kan Transfüzyonu

Talasemi hastalarında fenotip –genotip ilişkisi giderek daha çok önem kazanmaktadır. Klinik olarak düzenli kan transfüzyon gereksinimi olan hastalar olduğu gibi hafif anemi ile seyreden olgular da olabilir. Kliniğin ağırlığını belirlemede mutasyon tipinin önemli olduğu yayınlarda belirtilmiştir<sup>3,4</sup>. Beta talasemide hastalığın şiddetini belirleyecek en önemli etmen mutasyonun tipidir. Tayland'da beta talasemi hastalarında yapılan bir çalışmada B<sup>0</sup> talasemide transfüzyon gereksinimi, daha hafif olması beklenen B<sup>+</sup> talasemiden daha az saptanmıştır<sup>5</sup>. Bu çalışmadan da anlaşıldığı üzere B globin gen mutasyonuna ek olarak fenotipi etkileyen başka etmenler de vardır. Transfüzyon bağımlı olmayan 178 beta talasemi hastası ile yapılan çalışmada ise 18'inde görülen (% 10,1) alfa talasemi birlikte kalıtımı ve eşlik eden 158 Gγ globin -XmnI polimorfizmi sonucu HbF miktarının artması bu etmenler arasında sayılabilir<sup>6</sup>. Alfa talasemi ve Hb F miktarındaki artış, alfa globin zincir miktarını azaltarak, alfa globin/beta globin oranını azaltmakta; böylece hemoliz oranı da azaltmakta ve fenotip olumlu yönde etkilenerek transfüzyon ihtiyacı azalmaktadır<sup>7</sup>. Khan J ve ark.<sup>8</sup>, Pakistan'da 2011-2013 yılları arasında TI tanısı alan 63 hasta ile yaptığı çalışmada en sık saptanan mutasyon % 33,8 oran ile IVS-I-5 (G > C) saptanmıştır.

Talasemi intermedialı hastalarda, tanı sonrası transfüzyon kararı için acele edilmemeli; cerrahi, enfeksiyon ve hamilelik durumunda düşünülmelidir. Kronik transfüzyon programına alınma ölçütleri ise; gelişme geriliği, okul başarısında düşme, egzersiz kısıtlılığı, kemik değişiklikleri, hemolitik krizler ve yaşam kalitesinde düşüştür.

## Splenektomi

Ekstramedüller hematopoez, bacak ülserleri, safra taşları, tromboz ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar talasemi intermediada, talasemi majöre oranla daha sık görülmektedir (Şekil-1). Talasemi intermedia ilişkili komplikasyonlarda, ileri yaş ve splenektominin riski belirgin oranda arttırdığı gösterilmiştir<sup>9</sup>. Bu nedenle hastalıkla ilişkili hastalık ve ölüm oranının azaltılması için ilgili bilim dalları tarafından düzenli izlem ile erken tedavinin önemli olduğu düşüncesindeyiz. Splenektomi kararı çok dikkatli verilmelidir.



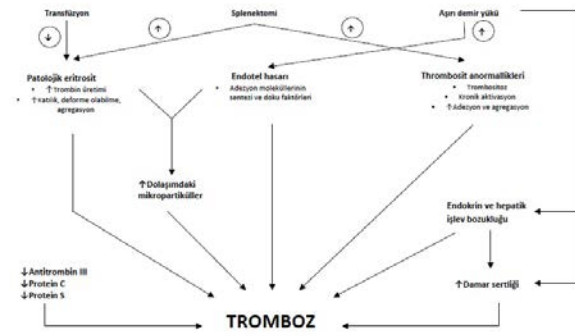
Şekil 1: Talasemi intermediada komplikasyonlar<sup>21</sup>

## Tromboemboli

Talasemi intermedialı hastalarda, eritrosit ve trombositlerdeki anormal yapıya bağlı olarak pıhtılaşmaya eğilim görülmektedir (Şekil-2). Dalak bu anormal yapıya sahip hücreleri ortadan kaldırarak venöz tromboemboli, pulmoner hipertansiyon ve beyin nekrozundan hastaları korumaktadır. Bu nedenle splenektomi kararı dikkatli alınmalıdır. Ayrıca dalak, hemoliz ve etkin olmayan eritropoez sonucu oluşan artmış demir yükü için de depo görevi görmektedir. Splenektomili hastalardaki yüksek kan demir düzeyi ve artmış tromboembolik olaylar bu düşünceleri desteklemektedir. Dokuz İtalyan talasemi merkezini içeren bir çalışmada 683 TM hastasının % 4'ünde, 52 TI'nın %9,6'ında tromboembolik olaylar saptanmıştır<sup>10</sup>. Seksen üç splenektomize TI hastasını içeren 10 yıllık toplum çalışmasında ise, hastaların % 29'unda trom-

## Talasemi

boembolik olaylar görülmüştür<sup>11</sup>. Aynı zamanda bu hastalarda venöz tromboembolizme yol açacak herhangi bir risk etmeni de bulunamamıştır. Bu da TI'daki pıhtılaşmaya eğilimde kendine özgü etiyojijiyi desteklemektedir. Akdeniz bölgesi ve İran'daki 8 860 talasemi hastası ile yapılan geniş çaplı çalışmada ise TI'da tromboembolik olayların TM'e göre 4,38 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Aynı çalışmada venöz tromboemboliye TI'da, arteryel tromboemboliye TM'de daha çok rastlandığı ve tüm hastalarda ölüm oranının %14'ünden trombozun sorumlu olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda asetil salisilik asit kullanan hastalarda tekrarlayan tromboembolik olayların daha az olduğu saptanmıştır. Taher ve ark.<sup>13</sup> çalışmasında, Hb > 9 g/dl'de tutacak şekilde transfüze edilen TI hastalarında tromboz riskinin azaldığı gösterilmiştir.



Şekil 2:

*Talasemi intermediyada trombozun patofizyolojisi<sup>21</sup>*

## Safra Taşı Oluşumu

Safra taşı oluşumu, TI'da talasemi majörden daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni talasemi majör hastalarının düzenli kan transfüzyonu almasıdır. Ayrıca Borgna-Pignatti ve ark.<sup>14</sup> çalışmasında, TI'ya eşlik eden UDPG (uridin 50 di fosfo- D- glukoz) enzim eksikliği (Gilbert's sendrom) gibi genetik etmenler varlığında safra taşı oluşumunun arttığı belirtilmektedir. Khavari ve ark.<sup>15</sup>, hidroksiüre (HU) tedavisinin TI'da safra kesesi taş oluşumu üzerine etkisini araştıran çalışmasında, HU kullanan grup ve kontrol grubu arasında safra kesesi taşı açısından anlamlı fark bulunmamış; (HU kullanan grupta %33,3, kontrol grubunda %29,3) ancak safra kesesi taşı olan grup, olmayan gruba göre daha ileri yaşta bulunmuştur (safra kesesi taşı olan grupta ortalama yaş: 24,5 +/- 6,5, taş olmayan grupta ortalama yaş: 20 +/- 6,1).

## Hidroksiüre Kullanımı

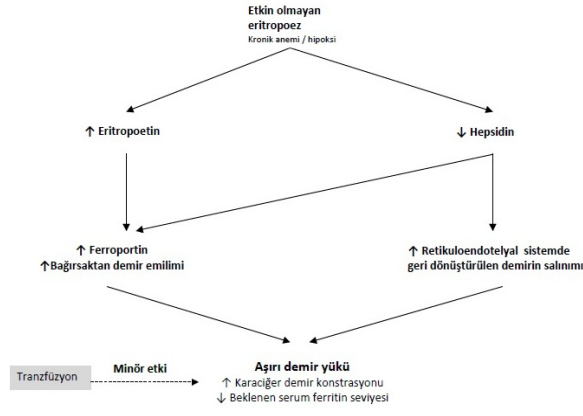
Beta globin zincirinin yapılamaması sonucunda, alfa globin / beta globin oranı artmakta ve alfa globin zincir fazlalığı oluşmaktadır. Transfüzyon bağımlı

olmayan talasemilerde kullanılan, sitotoksik, antineoplastik bir ilaç olan hidroksiüre, fetal hemoglobin yapımını uyararak alfa/ alfa dışı globin zincir oranını düzeltmekte ve daha etkin bir eritropoeze sebep olmaktadır. Hatta hafif bir mutasyon sonucu, beta globin zincir yapım yeteneğini korumuş hastalarda hidroksiüre sadece gama zincir yapımını arttırmakla kalmayıp, beta globin zincir yapımını da arttırmaktadır. Bu nedenle tüm hastalara hidroksiüre kullanımı önerilmektedir.

## Şelasyon Tedavisi

Transfüzyona bağlı demir birikimi talasemi grubu hastalarda en önemli sorundur. Her bir eritrosit süspansiyonu ile vücuda ortalama 250 mg demir verildiği bilinmektedir. Hepsidin demir metabolizmasında düzenleyici bir proteindir. Enfeksiyon ve enflamasyon durumunda hepsidin düzeyi artar ve hepsidin proteini enterosit ve retikuloendotelial sistemdeki hücrelerin (makrofaj) yüzeyinde bulunan demir taşıyıcısı "ferroportine" bağlanır. Böylece enfeksiyon varlığında barsaktan demir emilimi ve retikuloendotelial sistemden dolaşıma demir salınımı azalır. Hemokromatozisteki temel sorun da hepsidin genindeki mutasyonlardır. Tam aksine anemi veya etkin olmayan eritropoez durumunda ise hepsidin miktarı azalır ve enterositlerden demir emilimi artarken, retikuloendotelial sistem hücrelerinden dolaşıma demir salınımı artar. Talasemi intermedia hastalarındaki yüksek ferritin düzeyinin nedeni de etkin olmayan eritropoez ve hemoliz sonucu GDF 15 (büyüme ve farklılaşma faktörü 15) ve HIFs'in (hipoksinin tetiklediği transkripsiyon faktörleri) artması ve buna ikincil hepsidin baskılanması ile ferroportin ve eritropoetin artmasıdır (Şekil-3). Doku hipoksisi, inflamasyon ve oksidatif strese miktarı artan GDF 15, doku hasarına ikincil salınan bir sitokindir. Tantawy ve ark.<sup>16</sup> GDF 15'in TI'da belirgin olarak arttığını saptanmış ve TI'da damar sertliği, pulmoner hipertansiyon ve kalp-damar sistemi komplikasyonlarının erken belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Shah ve ark.<sup>17</sup> tarafından yapılan 72 TI hastasını içeren çalışmada hastaların serum ferritin düzeyleri değerlendirilmiş, ortalama serum ferritin düzeyi 486,54 ± 640 ng/ml bulunmuştur. Hastaların 32'sinde ferritin düzeyi ≥500 ng/ml iken, dokuz hastada ise ferritin >1000 ng/ml saptanmıştır. Ferritin >1000 ng/ml olan dokuz hastadan üçünde hiç transfüzyon öyküsü bulunmaz iken, altı hastanın 1-8 kez transfüzyon öyküsü vardı. Çalışmanın sonuçlarına göre TI'da ferritin düzeyi yaş, splenektomi ve transfüzyon sayısından bağımsız olarak yüksek bulunmuştu. Talasemi intermediyalı hastalarda transfüzyon olmadan da yükselen vücut demir seviyesi organ hasarına yol açarak, pulmoner hipertansiyon, hipotiroidi, hipogonadizm ve osteoporozu yol açabilir. Bu nedenle transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia hastalarında da

talasemi majörde olduğu gibi şelasyon tedavisi planlanmalıdır. Vücut demir düzeyinin belirlenmesinde altın standart karaciğer dokusundaki demir miktarının biyopsi örneğinde ölçümüdür. Tüm transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia hastaları 10 yaşından itibaren 1-2 yılda bir karaciğer demir düzeyi ve üç ayda bir de serum ferritin düzeyi ile değerlendirilmeli (karaciğer doku demir düzeyi > 5 mg Fe/ gr; serum ferritin >800 ng/ml olması şelasyon tedavisi için eşik değerdir) ve gerekli ise şelasyon tedavisi başlanmalıdır. Şelasyon tedavisi kuru karaciğer dokusunda demir 3 mg Fe/gr'ın altına inerse ya da serum ferritin düzeyi 300 ng/ml'nin altında ise kesilebilir. Transfüzyon bağımlı olmayan 95 talasemi hastasını kapsayan bir çalışma (THALASSA), 10 yaşını doldurmuş, karaciğer doku demir düzeyi > 5 mg Fe/gr veya serum ferritin düzeyi 800 ng/ml'nin üstünde olan hastalarda günlük ağızdan demir şelatörü deferasiroxun etkinliğini göstermiştir<sup>18</sup>.



Şekil 3:  
Talasemi intermediada demir yüklenmesi<sup>21</sup>

moner hipertansiyon etiolojisinde arginin düzeyi ile nitrik oksit biyoyararlanımının azalması dışında, artan kan demir düzeyinin de etkisi vardır; pulmoner hipertansiyon TI hastalarında birden çok nedenden dolayı karşımıza çıkmaktadır.

## Endokrin Sorunlar

Endokrin sorunlar, beta TI'da en sık görülen komplikasyonlardandır ve çoğunlukla demir yüklenmesi ve uygunsuz şelasyona ikincil oluşmaktadır. Talasemi majörde daha sık görülür, aneminin ve demir yüklenmesinin şiddeti ile doğru orantılı olarak görülme sıklığı da artar. En sık görülen endokrin komplikasyonlar; büyüme gelişme geriliği, gecikmiş puberte, hipogonadizm, diyabet, dislipidemiler ile tiroid, paratiroid ve adrenal işlev bozukluklarıdır<sup>19</sup>. Serum ferritin düzeyi ve talasemi alt tipinden bağımsız olarak boy kısalığı yaygınlığı %25'dir<sup>20</sup>. Gecikmiş puberte ve hipogonadizme sık rastlanırken, hipogonadotropik hipogonadizm en sık görülen ve tedavisi atlanan endokrin komplikasyondur; hastaların %24'ünde görülmekte ve kızları daha çok etkilemektedir<sup>19</sup>.

Etkin olmayan eritropoeze ikincil kemik iliği genişler, talasemi intermediada, talasemi majördeki gibi osteopeni ve osteoporoz gelişir. Bununla beraber düşük kemik mineral yoğunluğunun patofizyolojisinde; kandaki serbest demirin osteoblastlara direkt toksik etkisi de vardır. On yaşın üzerindeki her transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastası osteoporoz, gelişme geriliği, hipogonadizm, hipotiroidi, hipoparatiroidi ve adrenal yetmezlik açısından yıllık değerlendirmelere alınmalıdır.

## Gebelik

Hastalarda gecikmiş puberte görülmekle beraber, doğurganlık genellikle korunmuştur. Fakat düşük, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, tromboembolik olaylara yatkınlık açısından hastalar dikkatle izlenmelidir. Gebelik planlayan hastalar gebe kalma öncesi ya da doğum sonrası dönemde, dalak büyüklüğü ve hipersplenizm varlığında splenektomi için değerlendirilmelidir. Peripartum dönemde hastalara düşük moleküler ağırlıklı heparin ile koruma başlanmalı; tekrarlayan düşük varlığında hasta antikoagulan tedaviyi tüm hamilelik boyunca sürdürmelidir. Splenektomi uygulanan hastalarda antikoagulan tedaviye aspirin de eklenmelidir. Yapılan çalışmalarda Hb seviyesinin 10 mg/dl'de tutulmasının hem anne hem fetus için yeterli olacağı gösterilmiştir. Ancak önceden az sayıda ya da hiç eritrosit transfüzyonu verilmeyen hastalarda, alloimmunizasyon açısından dikkatli olunmalı ve tam uyumlu kan ile transfüzyon gerçekleştirilmelidir.

## Damar Sertliği

Şelasyon tedavisi almayan hastalarda kanda transferri-ne bağılı olmayan serbest demir düzeyi artmaktadır. Son yapılan çalışmalarda serbest demirin, damarlarda oksidatif hasara neden olduğu ve transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia hastalarında damar sertliği ile tromboza yatkınlık yarattığı gösterilmiştir (şekil-3)<sup>19,20</sup>. Bu nedenle özellikle dalağı alınan hastalarda artmış trombosit sayısı varlığında (> 500,000) koruyucu olarak asetil salisilik asit başlanması düşünülmelidir.

## Pulmoner Hipertansiyon

Talasemi intermedia hastalarında etkin olmayan eritropoeze ikincil artmış hemoliz sonucu, arginin - nitrik oksit yolağı etkilenmekte ve azalan nitrik oksit düzeyi pulmoner damarlarda daralmaya yol açmaktadır. Pul-

### Kaynaklar

1. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118: 3479-88.
2. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *Haematologica* 2011; 96: 1573-5.
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 11.
4. Galanello R, Melis MA, Ruggeri R, et al. Beta thalassemia trait in Sardinia. *Hemoglobin* 1979; 3: 33-46.
5. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Saeng-ung N, Fucharoen S. Genotype and phenotype characterizations in a large cohort of  $\beta$ -thalassemia heterozygote with different forms of  $\alpha$ -thalassemia in northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 47: 120-4.
6. Prayalaw P, Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, Fucharoen G, Fucharoen S. Phenotype and genotype in a cohort of 312 adult patients with nontransfusion-dependent thalassemia in Northeast Thailand. *Acta Haematol* 2016; 135: 15-20.
7. Al-Allawi NA, Puehringer H, Raheem RA, Oberkanins C. Genetic Modifiers in  $\beta$ -Thalassemia Intermedia: A Study on 102 Iraqi Arab Patients. *Genet Test Mol Biomarkers* 2015; 19: 242-7.
8. Khan J, Ahmad N, Siraj S, Hoti N. Genetic determinants of  $\beta$ -thalassemia intermedia in Pakistan. *Hemoglobin* 2015; 39: 95-101.
9. Taher A, Musallam K, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the optimal care study. *Blood* 2010; 115: 1886-92.
10. Borgna-Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998; 99: 76-9.
11. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111: 467-73.
12. 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: 488-91.
13. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the optimal care study. *Blood* 2010; 115: 1886-92.
14. Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L, et al. Thalassemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. *Haematologica* 2003; 88: 1106-9.
15. Khavari M, Hamidi A, Haghpanah H, et al. Frequency of cholelithiasis in patients with beta-thalassemia intermedia with and without hydroxyurea. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e18712.
16. Tantawy AA, Adly AA, Ismail EA, Youssef OI, Ali ME. Growth differentiation factor-15 in children and adolescents with thalassemia intermedia: Relation to subclinical atherosclerosis and pulmonary vasculopathy. *Blood Cells Mol Dis* 2015; 55: 144-50.
17. Shah R, Trehan A, Das R, Marwaha RK. Serum ferritin in thalassemia intermedia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30: 281-5.
18. Taher A, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012; 120: 920-7.
19. Inati A, Noureldine MA, Mansour A, Abbas HA. Endocrine and bone complications in  $\beta$ -thalassemia intermedia: current understanding and treatment. *Biomed Res Int* 2015. doi: 10.1155/akd.2015.813098. (Epub ahead of print)
20. M. G. Vogiatzi, E. A. MacKlin, F. L. Trachtenberg et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J of Haematol* 2009; 146: 546-56.
21. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V; Weatherall D, editor. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2013.