

Talasemi majorlül hastalarda splenektomi: Otuz beş olgunun değerlendirilmesi

Splenectomy in patients with thalassemia major: Evaluation of 35 cases

Çapan KONCA¹, Ruken YILDIRIM², Bünyamin DİKİCİ³, Mehmet Ali TAŞ²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

³Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

ÖZET

Amaç: Beta talasemi, β globin sentezinin azalması veya hiç üretilmemesi sonucunda oluşan, otozomal resesif geçişli ve yeryüzünde yaygın görülen kalıtsal anemi tipidir. Splenektomi, birçok hematolojik hastalıkta tedavi amaçlı uygulanabilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizden takipli talasemi major hastalarından splenektomi yapılan hastaların kayıtlı bilgilerinin tartışılması amaçlandı.

Yöntemler: Takipli 782 talasemi major hastasının kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan splenektomi yapılmış ve kayıtlı bilgilerine ulaşılabilen 35 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların kayıtlı bilgileri, tam alma yaşları, cinsiyet durumları, operasyon yaşları, operasyon endikasyonları, şelasyon tedavisi, transfüzyon sıklıkları ve ameliyat sonrası klinik yanıt durumları açısından detaylı incelendi. İstatistiksel incelemede SPSS 13.0 İstatistik programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 22'si (%63) erkek, 13'ü (%37) kız idi. Ortalama tanı alma yaşı 8±2 ay, splenektomi yaşı 8,5 yıl idi. En önemli splenektomi endikasyonu artmış transfüzyon gereksinimiydi (%57,14). Ameliyat öncesi transfüzyon gereksinimi, 235±30 mL/kg/yıl iken; ameliyat sonrası gözlemlerde 115±15 mL/kg/yıl'a kadar gerilemişti. Splenektomi öncesi ortalama serum ferritin düzeyi 1745±761 ng/mL, splenektomi sonrası 1985±570 ng/mL idi. İzlemlerde hiçbir hastada sepsis veya pıhtılaşma bozukluğu gibi herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Talasemi hastalarında splenektomi yakınmaların azaltılması ve transfüzyon sıklığının azaltılmasında faydalıdır. Demir şelasyon tedavisinin yetersiz uygulanması ile splenektomiye gidış zamanı arasında bir korelasyon olabilir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, splenektomi, talasemi major

ABSTRACT

Objective: Beta-thalassemia is common, worldwide, autosomal recessive and inherited type of anemia which results from absent or reduced synthesis of β globin. Splenectomy may be performed for the treatment of many hematologic diseases. The aim of this study is to discuss recorded data of thalassemia major patients who underwent splenectomy.

Methods: The records of 782 patients with thalassemia major were reviewed retrospectively. Of these patients, 35 splenectomized patients with available data were included in the study. Recorded data of patients were evaluated as for age at diagnosis, gender, age at splenectomy, surgical indications, chelation therapy, annual transfusion requirements, and postoperative clinical response. Statistical analyses were performed with statistical package of SPSS version 13.0.

Results: Twenty-two (63%) male and 13 (37%) female patients were included in the study. Mean age at diagnosis was 8±2 months and splenectomy was 8.5 years. The main indication for splenectomy was increased transfusion requirement (57.14%). The annual transfusion requirement reduced from preoperative 235±30 mL/kg to 115±15 mL/kg postoperatively. Mean serum ferritin levels were 1745±761 ng/mL, and 1985±570 ng/mL before, and after splenectomy. None of the patients developed any complications such as sepsis or coagulation disorder.

Conclusion: These results suggest that splenectomy is beneficial to improve the quality of the lives of patients and significantly reducing blood consumption. Inadequate iron chelation therapy may be associated with progression to splenectomy.

Key words: Childhood, splenectomy, thalassemia major

Alındığı tarih: 31.07.2013

Kabul tarihi: 14.09.2013

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Çapan Konca,
Adıyaman Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman
e-mail: dr.capan@hotmail.com

GİRİŐ

Beta talasemi, β globin sentezinin azalması veya hiç üretilememesi sonucunda oluşan, otozomal resesif geçişli ve yeryüzünde yaygın görülen kalıtsal anemi tipidir. Hastalık, yaşamın erken dönemlerinden itibaren ilerleyen hemolitik anemi, kardiyak dekompanseasyon, derin halsizlik, düşük hemoglobinin miktarı, kaşeksi ve hepatosplenomegali bulgularıyla karakterizedir. Hastalar, 3-4 hafta ara ile verilen eritrosit transfüzyonu ile yaşamlarını sürdürmektedir. Klinik açıdan major, intermedya ve minor olmak üzere üç formu vardır. Talasemiler, akdeniz ve uzak doğu ülkeleri başta olmak üzere dünyanın her bölgesinde değişik oranlarda görülen heterojen bir hastalıklar grubudur. Hemoglobino-pati sıklığının, doğu Akdeniz lkelerinde %2.1 ile %11.2 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu yüksek sıklık oranları bu ülkelerdeki akraba evliliği oranlarının ykseklığine bağlanmıştır ⁽¹⁾. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde beta talasemi taşıyıcılık sıklığı %2.1'dir ⁽²⁾. Tedavi yöntemlerinin çoğu destekleyici nitelikte olmasına rağmen, günümüzde bilinen tek küratif tedavi yöntemi kemik iliği naklidir. Splenektomi, birçok hematolojik hastalıkta tedavi amaçlı uygulanabilmektedir. Ancak, talasemik hastalarda ameliyat sonrası tam yanıt oranları daha düşük olmaktadır ⁽³⁾. Talasemik hastalarda, splenektominin yaşam kalitesini artırdığı ve kan transfüzyon sıklığını azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur ⁽⁴⁾. Splenektomi kararı alınırken, taşıdığı potansiyel risklerin değerlendirilmesi ve belirli endikasyonlarda gerçekleştirilmesi önerilmiştir ⁽⁵⁾.

Bu çalışmada, kliniğimizden takipli 782 talasemi major hastasından splenektomi yapılan hastaların kayıtlı bilgilerinin tartışılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda ocuk hematoloji polikliniğimizden takipli 782 talasemi major hastasının kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan splenek-

tomi yapılmış ve kayıtlı bilgilerine ulaşılabilen 35 hasta çalışmaya dâhil edildi. İki hasta, kayıtlı verilerine ulaşılamadığı için çalışmaya alınmadı. Hastaların kayıtlı bilgileri, tanı alma yaşları, cinsiyet durumları, operasyon yaşları, operasyon endikasyonları, şelasyon tedavisi, transfüzyon sıklıkları ve ameliyat sonrası klinik yanıt durumları açısından detaylı incelendi.

Artmış transfüzyon ihtiyaı (200 mL/kg/yıl üzerinde), semptomatik aşırı dalak büyümesi ve lökopeni ve/veya trombositopeni yapan hipersplenizm splenektomi endikasyonu olarak kabul edilmişti.

Çalışmaya alınan hastaların hepsi splenektomi tarihinden 2-4 hafta öncesinde kapsüllü mikroorganizmalara karşı aşılanmış (pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza), 21-23 yaşına kadar penisilin profilaksisine alınmış ve yıllık grip aşısı yapılması önerilmişti.

İstatistiksel incelemede Statistical Package of Social Science (SPSS), Version 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) İstatistik programı kullanıldı. Karşılaştırmalı incelemelerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ocuk hematoloji polikliniğimizden takipli 782 talasemi major hastasından splenektomi yapılmış ve kayıtlı bilgilerine ulaşılabilen 35 hasta dâhil edildi. Hastaların 22'si (%63) erkek, 13' (%37) kız idi (p>0.05). Hastaların ortalama tanı alma yaşı 8 ± 2 ay idi. Hastaların çoğunluğu bir yaş altında tanı almasına rağmen,  hastamızda tanı daha geç konulmuştu (sırasıyla 14 ay, 18 ay, 20 ay). Hastaların yarısından fazlasının ebeveynleri akraba idi. Akrabalık derecesi olarak ta çoğunluğu birinci derece akraba idi (Tablo 1).

Hastaların ortalama splenektomi yaşı 8,5 yıl (3-17 yaş) idi. Splenektomi endikasyonlarına bakıldığında sırasıyla 20 (%57.14) hastada artmış transfüzyon gereksinimi, 18 (%51.42) semptomatik aşırı dalak

büyümesi ve 7 (%20) hastada lökopeni ve/veya trombositopeni yapan hipersplenizm mevcut olduğu görüldü. Splenektomi gerekçesi artmış kan transfüzyon gereksinimi olan hastaların ortalama transfüzyon gereksinimi, ameliyat öncesi 235±30 mL/kg/yıl iken; ameliyat sonrası gözlemlerde 115±15 mL/kg/yıl'a kadar gerilemişti (p<0.01). Hastaların splenektomi öncesi serum ferritin düzeyi 1745±761 ng/mL (375-4900) iken; splenektomi sonrası izlemlerde 1985±570 ng/mL kadar yükselmişti (p>0.05).

Tablo 1. Hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri.

Özellik	Sayı (n)	%	P
Cinsiyet			
Kız	13	37.2	0.581
Erkek	22	62.8	
Ebeveyn akrabalık durumu			
1.derece akrabalık	10	28.5	0.584
2. derece ve/veya uzak akrabalık	8	22.8	
Akrabalık yok	17	48.5	
Tanı alma yaşları			
0-12 ay	32	91.4	<0.05
12-24 ay	3	8.6	
Splenektomi endikasyonu*			
Sık transfüzyon	20	57.14	0.597
Masif splenomegali ± karın ağrısı	18	51.42	
Hipersplenizm	7	20.00	
Şelasyon tedavisi			
Düzenli kullanım	5	14.28	0.09
Düzensiz kullanım	9	25.72	
Hiç kullanmama	21	60.00	

* Aynı hastada birden fazla endikasyon olabilmektedir.

Hastaların düzenli şelasyon tedavisi alım oranları oldukça düşüktü. Yalnızca 5 (%14.28) hasta düzenli şelasyon tedavisi almasına rağmen, 21 (%60) hasta hiç şelasyon tedavisi almamıştı. Düzenli şelasyon tedavisi olarak 3 hasta desferoksamin, bir hasta yalnızca deferasiroks, 1 hasta desferoksamin ve deferiprone kullanıldı. Ortalama splenektomi yaşı, düzenli şelasyon tedavisi alan hastalarda 9.5±1.5 yıl iken, hiç ilaç kullanmayan hastalarda 8.2±1.2 yıl idi (p<0.05).

Hastaların tümüne açık ameliyat ile total splenektomi yapılmıştı. Hastaların tümüne operasyon öncesi kapsüllü bakterilere karşı aşılama yapılmış ve penisilin profilaksisi başlanmıştı. Splenektomi sonrası orta-

lama izlem süresi 6±1.5 yıl idi. Hastaların izlemleri 17 yaşına kadar çocuk hematoloji polikliniğinde yapılmış, sonra erişkin hematoloji polikliniğine devir edilmişti. İzlemlerde hiçbir hastada sepsis veya pıhtılaşma bozukluğu gibi herhangi bir komplikasyon gelişmediği görüldü.

TARTIŞMA

β-talasemide yaşam süresi kısalmış olan eritrositler, dalaktan geçerken yıkıma uğrar. Dalak aşırı yıkım sonucu konjesyona uğramakta ve büyümekte, anemi sonucu transfüzyon gereksinimi giderek artmakta ve büyümüş olan dalak, giderek artan bir hareket kısıtlılığı ve karın ağrısına neden olmaktadır. Ayrıca aşırı büyümüş dalakta zamanla eritrosit dışında lökosit ve trombosit tutulumu artmakta, hipersplenizm olarak tanımlanan tablo meydana gelebilmektedir. Talasemi tedavisindeki temel hedeflerden birisi dalak ile ilgili bu istenmeyen tabloların ve bunların sonucu olarak gerçekleştirilen splenektominin olabildiğince azaltılmasıdır. Ancak, belirli şartlar oluştuğunda gerçekleştirilen splenektominin, yaşam kalitesini artırdığı ve kan transfüzyon sıklığını azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur⁽⁴⁾. Azalmış kan transfüzyon gereksinimi aynı zamanda hastada demir yükünün azalmasına yardımcı olmaktadır^(6,7).

Erken yaşlarda başlanan düzenli transfüzyon programlarının hastalarda splenomegali gelişimini durdurabildiği, ancak hipersplenizm oluşmasını engelleyemeyebileceği bildirilmiştir⁽⁸⁾. Splenektomi endikasyonları; yıllık transfüzyon gereksiniminin 180-200 mL/kg/yıl üstünde olması, splenomegaliye bağlı yakınmaların olması, lökopeni ve/veya trombositopeni varlığı ve uygun şelasyon tedavisine rağmen, artmış demir yükü olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. Dalağın aşırı büyümesiyle hipersplenizm gelişen hastaların splenektomiden yarar gördükleri bildirilmiştir^(9,10). Ayrıca splenektomi yapılan 16 hastanın incelendiği bir çalışmada transfüzyon gereksiniminde uzun süreli bir azalma olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Splenektomi yapılmış talasemik hastaların incelendiği bir çalışma-

da ameliyat öncesi transfüzyon gereksinimi 270 ± 90 mL/kg/yıl iken, ameliyat sonrası 155 ± 31 mL/kg/yıl'a kadar düştüğü bildirilmiştir ⁽⁴⁾. Hastalarımızda çoğunlukla artmış transfüzyon gereksiniminden dolayı splenektomi gerçekleştirilmişti. Çalışmamızda ameliyat öncesi kan transfüzyon gereksinimi 235 ± 30 mL/kg/yıl iken, ameliyat sonrası gözlemlerde 115 ± 15 mL/kg/yıl'a kadar azalma sağlandığı görüldü.

Talasemi hastalarında artmış transfüzyonlar ve GIS'ten demir emilimi artışı sonucu ortalama 0.3-0.6 mg/kg/gün demir birikimi oluştuğu bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Artmış demir yükünün en önemli komplikasyonları, gelişme geriliği, seksüel gelişim kusurları, kalp hastalıkları, karaciğer bozuklukları ve endokrin bezlerin tutulmasına bağlı çeşitli klinik tablolar olarak sıralanabilir. Bu hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kalp yetmezliği ve ciddi aritmilerdir ⁽¹³⁾. şelasyon tedavisine başlanması için, 2 ile 4 yaşları arasında, 20-25 ünite eritrosit süspansiyonu alımı sonrası, serum ferritin düzeyinin > 1000 g/dL olması ve karaciğer demir konsantrasyonunun 3 mg Fe/g kuru ağırlık olması önerilmektedir ⁽⁸⁾. Günümüzde şelasyon amaçlı  ajan (desferoksamin, deferipron ve deferasiroks) kullanılabilmektedir. Yapılan birçok çalışma, şelasyon tedavisinde deferipron ve desferoksamin kombinasyonunun kullanılmasının kardiyak ve endokrin fonksiyonları dzelittiği, serum demir ve ferritin düzeylerini azalttığı ve yaşam süresini uzattığını desteklemektedir ⁽¹⁴⁾. Yapılan bir çalışma, splenektomi sonrası vücutta demir birikim hızının belirgin şekilde azaldığını göstermiştir ⁽¹⁵⁾. Ayrıca başka bir çalışmada da splenektomi sonrası azalmış transfüzyon gereksinimine rağmen, serum demir ve ferritin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁶⁾. Bu iki çalışma splenektominin vücutta demir birikim hızını azaltıcı etkisine rağmen, birikimin devam ettiğini ve dolayısıyla ferritin düzeylerinin de giderek arttığını ortaya koymaktadır. Çalışmamızda hastaların çoğunluğunun şelasyon almamış olması ve düzenli şelasyon alan hastaların ortalama splenektomi yaşının diğerlerinden belirgin şekilde fazla olması, düzenli şelasyon kullanımının splenektomiye gidiş hızını

yavaşlatıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Hastalarımızda serum ferritin düzeylerinde splenektomi sonrası artış olduğu görüldü.

Hemoglobinopati sıklığının, doğu Akdeniz lkelerinde %2.1 ile %11.2 arasında değiştiği ve bu durumun en önemli nedeninin yüksek akraba evlilik oranları olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁾. Pakistan'da yapılan bir çalışmada, beta talasemili çocukların ebevyenlerinde %81 oranında akraba evliliği olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁷⁾. Irak'tan bildirilen bir çalışmada ise talasemili çocukların ebevyenlerinde akrabalık oranı %64.4 bulunmuştur ⁽¹⁸⁾. Ayrıca İnan'da yapılan bir çalışmada ise ebevyenler arasındaki akrabalık oranı hasta çocuklu ailelerde %49,5, sağlam ailelerde ise %31 olarak bildirilmiştir ⁽¹⁹⁾. Türkiye İstatistik Kurumu Aile Yapısı Araştırma Raporu 2006 verilerine göre, Türkiye'de akraba evlilik oranı % 20.9 ve en yüksek akraba evliliği oranı ise %40.4 ile Güneydoğu Anadolu bölgesine aittir ⁽²⁰⁾. Çalışmamızdaki akraba evlilik oranı (%51,5) literatür ile uyumlu bulundu.

Splenektomi sonrası sepsis ve venöz tromboemboli riskinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir ^(4,21,22). Splenektomize talasemi hastalarında bir kronik hiperkoagülabilite durumunun varlığı bildirilmiştir ⁽²³⁾. Bir çalışmada splenektomi sonrası 10 yıllık izlemde altı hastanın sepsisten dolayı öldüğü bildirilmiştir ⁽⁴⁾. Hastalarımızda izlem süresi boyunca herhangi bir septik veya tromboembolik komplikasyon saptamadık.

SONUÇLAR

Talasemi hastalarında splenektomi yakınmaların azaltılması ve transfüzyon sıklığının azaltılmasında yararlıdır. Demir şelasyon tedavisinin yetersiz uygulanması ile daha erken yaşlarda splenektomi geçirme arasında bir korelasyon olabilir. Bölgemizde akraba evliliği sıklığı fazla olduğundan, talasemi açısından toplum eğitimi ve tarama programlarının yaygınlaştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Angastiniotis M, Model B, Englezos P, Boulyjenkov V. Prevention and control of haemoglobinopathies. *Bulletin of the World Health Organization* 1995;75:375-86.
2. Hemoglobinopati Kontrol Programı Genelge 2005/62. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 8 Nisan 2005.
3. Girgin S, Gedik E, Baç B, Taçyıldız İH. Benign Hematolojik Hastalıklarda Splenektomi Sonuçlarımız. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009;8(2):34-37.
4. Pinna AD, Argioli F, Marongiu L, Pinna DC. Indications and results for splenectomy for beta thalassemia in two hundred and twenty-one pediatric patients. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1988;167(2):109-13. PMID:3400027
5. Thalassaemia International Federation: Guidelines for the clinical management of thalassaemia 2nd edition. 2008 [http://www.thalassaemia.org.cy]. Erişim tarihi: 27.07.2013.
6. Engelhard D, Cividalli G, Rachmilewitz EA. Splenectomy in homozygous beta thalassaemia: a retrospective study of 30 patients. *Br J Haematol* 1975;31(3):391-403. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1975.tb00870.x PMID:1201250
7. Cohen A, Gayer R, Mizanin J. Long-term effect of splenectomy on transfusion requirements in thalassaemia major. *Am J Hematol* 1989;30(4):254-256. http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830300412 PMID:2929586
8. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassaemia. *Blood* 2011;118(13):3479-88. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-300335 PMID:21813448
9. Hafsia R, Zriba S, Gouider E et al. Splenectomy in hereditary hemolytic anemia: 82 Tunisian cases. *Tunis Med* 2009;87(5):323-7. PMID:19927762
10. Aydınok Y. Treatment of beta thalassaemia. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(10):42-54.
11. Cohen A, Gayer R, Mizanin J. Long-term effect of splenectomy on transfusion requirements in Talassaemia major. *Am J Hematol* 1989;30(4):254-6. http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830300412
12. Pippard M. Iron chelation therapy in the treatment of iron overload. In: Bergeron R, Brittenham G, eds. The Development of Iron Chelators for Clinical Use. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994:57-74.
13. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000;355(9220):2051-2052. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02357-6
14. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Roughton M, Assomull R, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:1876-84. http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.648790 PMID:17372174
15. Poole JE, Cohn RJ, Roode H, Spector I. Beta-thalassaemia-the Johannesburg experience. *S Afr Med J* 1989;75:367-70. PMID:2652340
16. Kolnagou A, Michaelides Y, Kontoghiorghis CN, Kontoghiorghis GJ. The importance of spleen, spleen iron, and splenectomy for determining total body iron load, ferric kinetics, and iron toxicity in thalassaemia major patients. *Toxicol Mech Methods* 2013;23(1):34-41. http://dx.doi.org/10.3109/15376516.2012.735278 PMID:23039902
17. Baig SM, Azhar A, Hassan H, Baig JM, Alsam M, Ud Din MA, Qureshi JA, Zaman T. Prenatal diagnosis of beta-thalassaemia in Southern Punjab, Pakistan. *Prenat Diagn* 2006;26(10):903-5. http://dx.doi.org/10.1002/pd.1523 PMID:16821247
18. Al-Allawi NA, Jubrael JM, Hughson M. Molecular characterization of beta-thalassaemia in the Dohuk region of Iraq. *Hemoglobin* 2006;30(4):479-86. http://dx.doi.org/10.1080/03630260600868097 PMID:16987803
19. Asadi-Pooya AA, Doroudchi M. Thalassaemia major and consanguinity in Shiraz city, Iran. *Turk J Haematol* 2004;21(3):127-130.
20. Türkiye İstatistik Kurumu Aile Yapısı Araştırma Raporu 2006. http://tuikapp.tuik.gov.tr/aileyapidaagitimapp/aileyapi. Erişim tarihi: 31.07.2103
21. Sumiyoshi A, Thakerngpol K, Sonakul D. Pulmonary microthromboemboli in thalassaemic cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23:29-31. PMID:1298989
22. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D, Rachmilewitz EA. Thromboembolic complications in bthalassaemia major. *Acta Haematol* 1992;82:71-4. http://dx.doi.org/10.1159/000204720
23. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassaemia. *Blood* 2002;99:36-43. http://dx.doi.org/10.1182/blood.V99.1.36