

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA  
PANKREAS ULTRASONOGRAFİ ve MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ  
GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin ALTINTAŞ

UZMANLIK TEZİ

HATAY  
2010

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA  
PANKREAS ULTRASONOGRAFİ ve MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ  
GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin ALTINTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Sinem KARAZİNCİR

HATAY  
2010

## TEŞEKKÜR

Donanımlı bir Radyoloji Biriminin kurulması ve geliştirilmesinin her aşamasında gösterdiği özenle bizlerin de önemli tecrübeler edinmesini sağlayan, asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde büyük emeği geçen; Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ertuğrul EĞİLMEZ'e, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Sinem KARAZİNCİR'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Ali BALCI'ya;

Tez çalışmam boyunca sabır ve özveri ile benden yardımlarını esirgemeyen manyetik rezonans görüntüleme çalışan teknisyen arkadaşlarıma;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi ve teknisyen arkadaşlarıma;

Her zaman sevgisi ve desteğiyle yanımda olan hayat arkadaşım Dr. Süleyman ALTINTAŞ'a, neşe kaynağımız biricik kızım Asi'ye ve emeklerini ödeyemeyeceğim aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Yasemin ALTINTAŞ

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmanın amacı; beta talasemi major hastalarında pankreas ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularının, glukoz tolerans testi ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 5-29 yaş arası, 23'ü kadın 37'si erkek toplam 60 beta talasemi major hastası alındı. Kontrol grubu olarak, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gösteren, 9-29 yaş arası 14'ü kadın, 16'sı erkek, 30 kişi alındı. Hasta ve kontrol grubuna aynı gün içerisinde pankreasa yönelik ultrasonografi ve T2\* manyetik rezonans görüntüleme çekimleri, 12 saat açlık sonrası oral glukoz tolerans testi yapıldı. Beta talasemi major hastalarına, pankreas T2\* ile aynı seansta karaciğer T2\*, ardından kardiyak T2\* çekimleri yapıldı. Organ demir yükünü gösteren T2\* ölçümlerinin analizi *Thalassemia tools* software programı ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Beta talasemi major hastalarında pankreas ekojenitesi anlamlı derecede artmış olarak izlendi ve pankreas T2\* değeri düşük bulundu. Pankreas, karaciğer ve kalp T2\* değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. OGTT değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi. Kan şekerleri değerleri ile pankreas ekojenitesi ve T2\* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi.

**Sonuç:** Beta talasemi major hastalarında pankreastaki değişiklikler USG ve MRG ile değerlendirilebilir. Radyolojik tetkiklerde anormallik saptanan hastaların, glukoz metabolizması değişiklikleri açısından takip edilmelerinin önemli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Beta talasemi major, Pankreas, Ultrasonografi, T2\* Manyetik rezonans görüntüleme.

## ABSTRACT

**PURPOSE:** The aim of this study to evaluate the relationship between glucose tolerance test and magnetic resonance imaging and ultrasonography of the pancreas in patients with beta thalassemia major.

**MATERIALS AND METHODS:** 60 Beta thalassemia major patients (F/M = 23/37) who were between 5-29 years old were enrolled to the study. The control group consisted from 30 controls (14 female and 16 male) between 9-29 years old.. Both groups were performed ultrasonography and T2\* magnetic resonance imaging of the pancreas and oral glucose tolerance test after 12 hours of starving on the same day. The patients were performed T2\* imaging of the pancreas, liver and the heart. T2\* measurements which revealed iron load of the organs, were analysed with *Thalassemia tools* software programme.

**RESULTS:** Pancreatic echogenity was significantly increased in beta thalassemia major and pancreatic T2\* value was significantly decreased. There was a significant correlation between the pancreatic, liver and cardiac T2\* measurements in beta thalassemia major. OGTT values were significantly high in patients. There was a significant relation between the increase in the OGTT values and the increase of the pancreatic echogenity and the decrease in the T2\* values.

**CONCLUSION:** USG and MRI can be used for pancreatic abnormalities in patients with beta thalassemia major. Radiologic examination abnormalities determines in beta thalassemia major patients should be the way of followed important to be thought of glucose metabolism alteration.

**Keywords:** Beta thalassemia major, Pancreas, Ultrasonography, T2\* Magnetic resonance imaging.

## İÇİNDEKİLER

- ONAY SAYFASI
- TEŞEKKÜR
- ÖZET
- ABSTRACT
- İÇİNDEKİLER
- SİMGELER ve KISALTMALAR
- ŞEKİLLER
- TABLOLAR
- **1. GİRİŞ ve AMAÇ.....1**
- **2. GENEL BİLGİLER.....3**
- **2.1. Hemoglobin Yapısı .....3**
- **2.2. Epidemiyoloji .....4**
- 2.2.1. Talasemilerin Dünyadaki Dağılımı
- 2.2.2. Ülkemizdeki Beta Talasemi Sıklık ve Dağılımı
- **2.3. Beta Talasemiler.....5**
- 2.3.1. Talasemi Minima
- 2.3.2. Heterozigot Beta Talasemi
- 2.3.3. Talasemi İntermedia
- 2.3.4. Homozigot Beta Talasemi
- **2.4. Beta Talasemi Major.....6**
- 2.4.1. Patofizyolojisi
- 2.4.2. Demir Metabolizması
- 2.4.3. Demir Yükü
- 2.4.4. Demir Toksikitesi
- 2.4.5. Demir Yükünün Komplikeasyonları
- **2.5. Demir Yükünün Ölçülmesi.....12**
- 2.5.1. Serum Ferritin Konsantrasyonu
- 2.5.2. DFO ile 24 Saatlik Üriner Demir Ekskresyonu
- 2.5.3. Karaciğer Demir Konsantrasyonu
- 2.5.4. Süper İletken Kuantum Girişim Cihazı
- **2.6. Beta Talasemi Majorde Radyolojik Görüntüleme.....14**
- 2.6.1. Radyografi
- 2.6.2. Ultrasonografi
- 2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi
- 2.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme
- **2.7. Beta Talasemi Majorda Pankreas.....20**
- 2.7.1. Pankreas Fizyolojisi
- 2.7.2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diabetes Mellitus
- 2.7.3. Diabetes Mellitus İçin Risk Faktörleri
- 2.7.4. Diabette Tanı
- 2.7.5. Pankreas Görüntüleme Yöntemleri
- 2.7.6. Ultrasonografi

• 2.7.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme	
• 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
• 3.1. Çalışma Grupları.....	25
• 3.1.1. Hasta Grubu	
• 3.1.2. Kontrol Grubu	
• 3.2. Laboratuvar Yöntemleri.....	26
• 3.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	26
• 3.4. İstatistiksel Yöntemler.....	27
• 4. BULGULAR.....	28
• 4.1. Bulgular.....	27
• 4.2. Olgu Örnekleri.....	33
• 5. TARTIŞMA.....	37
• 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	42
• 7. KAYNAKLAR.....	43

## KISALTMALAR

- A:** Alfa  
**B:** Beta  
**Ark:** Arkadaşları  
**DEXA:** Dual energy x-ray absorbtometry  
**DM:** Diabetes mellitus  
**FD:** Ferritin değeri  
**FFE:** Fast Field Echo  
**GRE:** Gradient eko  
**Hb:** Hemoglobin  
**HbA:** HemoglobinA  
**HbA2:** HemoglobinA2  
**HbF:** Fetal hemoglobin  
**HCV:** Hepatit C virüs  
**HEMER:** Hematoloji Merkezi  
**KDK:** Karaciğer demir konsantrasyonu  
**KlpT2\*:** Kalp T2\* değeri  
**KrT2\*:** Karaciğer T2\* değeri  
**MR:** Manyetik rezonans  
**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme  
**Ms:** Miliseconds (T2\* ölçü birimi)  
**NTBI:** Non transferin binding iron (transferine bağlı olmayan demir)  
**OEHb:** Ortalama eritrosit hemoglobin  
**OEV:** Ortalama eritrosit hacmi  
**OGTT:** Oral glukoz tolerans testi  
**OH:**Hidroksil  
**PE:** Pankreas ekojenitesi  
**PT2\*:** Pankreas T2\* değeri  
**RES:** Retikülo endoteliyal sistem  
**RF:** Radyofrekans  
**ROI:** Region Of Interest (ilgilenilen alan)  
**SE:** Spin Echo  
**T1A:** T1Ağırlıklı  
**T2A:** T2Ağırlıklı  
**T2\*:** T2star  
**TE:** Time Echo  
**TR:** Time Repetition  
**TY:** Trasfüzyon yılı  
**UHK:** Ulusal Hemoglobinopati Konseyi  
**US:** Ultrasonografi  
**USG:** Ultrasonografik görüntüleme  
**VKİ:** Vücut kitle indeksi  
**WHO:** World Health Organisation(Dünya Sağlık Örgütü)



## TABLULAR

- Tablo 2.1 :** DM için tanı kriterleri  
**Tablo 4.1 :** Çalışma grubunun yaş dağılımı  
**Tablo 4.2 :** Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı  
**Tablo 4.3:** Çalışma grubunun OGTT glukoz değerleri  
**Tablo 4.4:** Çalışma grubunun OGTT bozukluğu dağılımı  
**Tablo 4.5:** Çalışma grubunun pankreas ekojenitesi açısından dağılımı  
**Tablo 4.6:** Hasta grubunda ekojeniteye göre OGTT bozukluğu dağılımı  
**Tablo 4.7:** Kontrol grubunda değişkenler arasındaki korelasyon  
**Tablo 4.8.1:** Hasta grubunda değişkenler arasındaki korelasyon  
**Tablo 4.8.2:** Hasta grubunda değişkenler arasındaki korelasyon

## RESİMLER

**Resim 4.1:** Grade I ekojenite artışı

**Resim 4.2:** Grade II ekojenite artışı

**Resim 4.3:** Grade III ekojenite artışı

**Resim 4.4:** Normal değerde pankreas T2\* ölçümü, ölçüm yeri ve grafiği

**Resim 4. 5:** Düşük pankreas T2\* değeri, ölçüm yeri ve grafiği

**Resim 4.6:** Normal değerde KrT2\* ölçümü, ölçüm yeri ve grafiği

**Resim 4. 7:** Düşük KrT2\* değeri, ölçüm yeri ve grafiği

**Resim 4.8:** Normal değerde Klpt2\* ölçümü, ölçüm yeri ve grafiği

**Resim 4.9:** Düşük Klpt2\* değeri, ölçüm yeri ve grafiği

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Beta talasemi major, hemoglobinin beta zincirinin defektif üretimine bağlı inefektif eritropoezle karakterize herediter hemolitik anemidir. Tedavisi düzenli kan transfüzyonudur (1). Transfüzyon, vücudun depolama kapasitesi üzerinde demir yüküne neden olur (2). Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıktığı zaman, öncelikle dalak, retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi olur (3,4,5). Demir biriktiği dokuda serbest oksijen radikallerinin oluşmasını tetikler ve bu oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarı sonucu hastalarda morbidite ve mortalitenin gelişmesine neden olur (6).

Bu nedenle vücut demir yükünün doğru değerlendirilmesi şelasyon tedavisinin yönetimi açısından oldukça önemlidir (7). Uygun ve düzenli tedavi edilmeyen hastaların yaşam kalitesi ileri derecede bozulmakta ve komplikasyonlar ölümle sonuçlanmaktadır. Vücut demir yükünü belirlemek için pek çok yöntem mevcuttur. Rutin uygulamada en sık ferritin ölçümü kullanılmaktadır. Ancak ferritin akut faz proteinidir ve bu nedenle akut ve kronik enflamasyonlar, enfeksiyonlar, askorbat seviyeleri ve artmış eritropoez gibi durumlar ferritin seviyesini büyük ölçüde etkilemektedir (8-11).

Karaciğer biyopsisi, vücuttaki total demir yükünü göstermesi açısından gold standart olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisi ile karaciğer T2\* değeri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, biyopsi ile elde edilen demir yükü ile T2\* değeri arasında anlamlı ilişki olduğu rapor edilmektedir (13,14,23). Ancak pahalı, invaziv, uygulanması zor, rutin takipte kullanılamaması ve karaciğer MRG T2\* bulgularının kardiyak yetmezlik ve endokrin disfonksiyonu öngörmede kullanılabilir bir veri olup olmadığına dair, yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmesi dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır (12-17,23).

Son yıllarda manyetik rezonans görüntülemeye kaydedilen gelişmeler sayesinde vücuttaki bir çok organın demir yükü yüksek duyarlılık ile non-invaziv bir şekilde ölçülebilmektedir (18-23). Beta talasemi major hastalarında mortalitenin en önemli nedeni kardiyak yetmezlik ve endokrin disfonksiyondur. Endokrin komplikasyonların en önemlisi pankreasta demir birikimi sonucu meydana gelen

hasara bağlı gelişen diabetes mellitustur (24,25,32-34). Literatürde yeralan MRG ile yapılan bir çok çalışma kalp ve karaciğer üzerine odaklanmaktadır (5,12,14,18,21,22). Pankreastaki yapısal değişiklikleri klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (26-31).

Bu çalışmada amaç; beta talasemi major hastalarında pankreas ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularının glukoz tolerans testi ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hemoglobinin Yapısı

Hemoglobin (Hb), omurgalılarda kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan ve hem ve dört globin molekülünün biraraya gelmesi ile oluşan bir moleküldür (35). Globin polipeptid zinciri, bir çift alfa benzeri ve bir çift de non-alfa zincirinden oluşan tetramer bir yapıdır (36). Bu zincirler hem aminoasit dizisi bakımından hem de üç boyutlu konfigürasyonları bakımından birbirlerine benzer. Alfa ve beta globin zincirleri ayrı lokuslardaki genler tarafından kodlandığından, bir nokta mutasyonu yalnızca bir zincirde ya da diğerinde izlenirken, aynı anda her iki zincirde gözlenmez. Erişkin insanlarda hemoglobinin en az %96'sı hemoglobinA (HbA)'dır (37). HbA, iki alfa ve iki beta zincirinden oluşmaktadır ( $\alpha_2\beta_2$ ). Bu zincirler yapısal olarak birbirine benzerdir. Herbir zincirin moleküler ağırlığı yaklaşık 16.000 dalton ve dört zincirin moleküler ağırlığı ise yaklaşık 64.000 daltondur (35).

Erişkin hemoglobininin küçük bir kısmı da iki alfa ve iki delta zincirinden oluşan hemoglobinA<sub>2</sub>'dir. HbA<sub>2</sub>, toplam hemoglobinin %2.5-3 kadarını oluşturmaktadır (38). Gelişimin farklı evrelerinde, farklı tipte hemoglobinler yapılmaktadır (36). Bunlar; sırası ile erken embriyonik dönemde (12. haftaya kadar) embriyonik hemoglobin, 12. haftadan doğuma kadar fetal hemoglobin (HbF) ve bundan sonra erişkin hemoglobini olmak üzere sıralanır. Oksijen bağlama kapasiteleri yönünden farklı olan hemoglobin tiplerinin sentez bölgeleri de farklıdır (37). Embriyonik globin sentezi vitellus kesesinde, gebeliğin 3. haftasından 8. haftasına kadar olan dönemde oluşur. Ancak yaklaşık 5. haftada hematopoezin başlıca yeri olan vitellus kesesinden fetal karaciğere doğru hareket etmeye başlar. HbF fetal yaşam boyunca çoğunluğu oluşturan hemoglobindir ve doğumda toplam hemoglobinin %70'ini oluştururken, postnatal hayatın ilk yılı boyunca hızla azalır ve erişkin yaşamında toplam hemoglobinin %1'inden azını temsil etmektedir (35,38). Üç Embriyonik evrede üç tip Hb tanımlanır. Hb Portland, Hb Gower 1, Hb Gower 2. Bu Hb'ler prenatal hayat boyunca vardır (38,39).

Hemoglobinin yapısı, fonksiyonu veya üretimi ile ilgili hastalıklar hemoglobinopatiler olarak adlandırılır (36). Genetik hastalıklar içinde önemli bir yere sahip olan hemoglobinopatilerin pek çok ülkede önemli bir sağlık sorunu oluşturduğu bilinmektedir. Bunlardan orak hücre anemisi ve beta talasemiler hemoglobin hastalıklarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Her iki hastalık da resesif olarak seyretmekte olup, 11 no'lu kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan  $\beta$ -globin gen mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır (40-42).

## **2.2. Epidemiyoloji**

### **2.2.1. Talasemilerin Dünyadaki Dağılımı**

Talasemiler, başta Akdeniz bölgesi olmak üzere Ortadoğu ve Hindistan dahil Güneydoğu Asya'ya kadar uzanan bölgede yaygın olarak görülmektedir (43). Dünya Sağlık Örgütü (*WHO: World Health Organisation*) verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranı %5.1 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin İtalya'nın kuzeyi ve orta kesimlerinde bu oran %0.5-2 arasında değişirken, güney Sardunya'da %30'lara ulaşmaktadır. Taşıyıcılık, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde %15'lerde, Azerbaycan'da %6.3, Bulgaristan'ın kuzeydoğu bölgesinde %30'dur (44).

### **2.2.2. Ülkemizdeki Beta Talasemi Sıklık ve Dağılımı**

Ülkemizde bu konuda ilk çalışma 1941'de bildirilmiş, ancak özellikle 1950'den sonra üzerinde daha fazla durulmuştur (45,46). Türkiye'de beta-talasemi taşıyıcılığının farklı bölgelerde %2-11 arasında değiştiği bildirilmektedir (47-49).

Türkiye'nin de içinde bulunduğu tüm Akdeniz ülkelerinin önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin (UHK) verilerine göre; Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerindeki 16 merkezde, toplam 377.339 sağlıklı kişinin taranması ile son beş yılda belirlenen taşıyıcılık oranlar %0.7-13.1 arasındadır ve 1.400.000 taşıyıcı, 5000 civarında talasemi hastası bulunmaktadır ve bunlardan 500 kadarı Hatay'da yaşamaktadır. (50).

Ülkemizde; doğum hızının yüksek, akraba evliliklerinin sık oluşu, ekip çalışmalarının ve kayıt sisteminin yetersizliği, prenatal tanı uygulanan bebek sayısının olması gerekenden düşük olması, eğitim ve bilgilendirme çalışmalarının

tüm çabalara karşın yetersiz olması ve bu konuda gerekli yönetmeliklerin Sağlık Bakanlığı tarafından ancak son yıllarda çıkarılmış olması nedenleri ile talasemili doğumlar henüz önlenememiştir. Ancak son beş yıldır, hekimler ve Sağlık Bakanlığı düzeyindeki çalışmalar önemli bir ivme kazanmıştır. UHK, 23 Haziran 2000 tarihinde kurulmuş, 24 Ekim 2002'de Hemoglobino-pati Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği yayınlanmıştır. Bu yönetmelik gereği ülke çapındaki organizasyon çalışmaları sürmektedir (50).

## **2.3. Beta Talasemiler**

Beta talasemiler, mRNA ve globulin sentezinin azalmasına neden olan mutasyonlar sonucunda meydana gelir (51-53). Dört tip beta talasemi vardır.

Talasemi Minima

Beta Talasemi Minör (Heterozigot Beta Talasemi )

Talasemi İntermedia

Beta Talasemi Major (Homozigot Beta Talasemi )

### **2.3.1. Talasemi Minima**

Beta talasemilerin en hafif şeklidir. Aile çalışmaları dışında saptanamaz. Ortalama eritrosit hacmi (OEV) ve ortalama eritrosit hemoglobin (OEHB) değerleri normal veya hafif azalmıştır. Tek anormallik, beta zincir sentezinin azalmasıdır (51).

### **2.3.2. Beta Talasemi Minör ( Heterozigot Beta Talasemi)**

İki  $\beta$  geninden yalnızca birisi beta talasemi geni taşımaktadır. Eritrosit morfolojisinde belirgin anormallikler olan fakat genellikle normal veya hafif anemi ile seyreden asemptomatik bir hastalıktır. Tesadüfen veya derin anemisi olan bir hastanın ailesinin araştırılması sonucunda saptanır. Bu hastaların yaşam süreleri normaldir (52). Hemoglobin elektroforezinde, erişkin minör hemoglobini olan HbA2 artmıştır ve genellikle % 3.5-7 arasında değişmektedir (51).

### **2.3.3. Talasemi İntermedia**

Şiddetli beta talasemi major ile beta talasemi minör arasında çok çeşitli genotipik yapıda olabilen bir anemi tipidir. Bu hastalarda görülen kronik anemi, genellikle araya giren enfeksiyonlar dışında kan transfüzyonu gerektirmez. Nadiren

gereken transfüzyonlara ilave olarak artan gastrointestinal demir emilimi hemokromatozise neden olabilir ve buna bağıli komplikasyonlar oluşabilir (52).

### **2.3.4. Beta Talasemi Major (Homozigot Beta Talasemi)**

Akdeniz anemisi veya Cooley anemisi olarak da bilinir. İlk defa 1925 yılında Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır (54). Klinik olarak beta talasemilerin en şiddetli formudur. Yenidoğan infant, klinik olarak normal görünümdeydir. Yenidoğan döneminden itibaren gama globin zincir sentezinin azalması, beta globin sentezinin azlığı ya da tamamen yokluğu ve defektif eritrosit üretimi nedeniyle gelişen etkin olmayan eritropoez ve hemoliz sonucunda hayatın ilk yılında ilerleyici ve şiddetli hemolitik anemi gelişir. Aşırı miktarda alfa zincir birikimi söz konusudur. Doğumdan sonraki 6-12 ay içinde solukluk, irritabilite, anoreksi, ateş ve abdomende genişleme görülür. Hastalar düzenli olarak 20-30 günde bir ömür boyu kan transfüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Tedavi edilmeyen hastalar ilk 5 yıl içinde şiddetli anemi ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilirler. Hb elektroforezinde: HbA2 ve HbF bulunmaktadır, HbA ise azalmıştır veya hiç yoktur (51,52).

## **2.4. Beta Talasemi Major**

### **2.4.1. Patofizyolojisi**

Beta talasemi major patofizyolojisi başlıca anemi, demir yükü ve demirin toksik özellikleri temellerine dayandırılmaktadır. Beta globin zincirinde yapım hızının azalmasına karşın alfa globin zinciri normal düzeyde yapılır. Bunun sonucu olarak yapım hızı normal olan ve olasılıkla presipite olan alfa globin, eritroid prekürsörlerde birikir. Oksidasyonu izleyerek bu unstabil, insolübl hemoglobin subunitleri serbest oksijen radikalleri oluşturur. Oksijen radikalleri oksidatif olay zincirini başlatarak kemik iliğinde eritroid prekürsörlerde presipite olup önce reversibl sonra irreversibl hemikromlar oluşur (Heinz Body cisimcikleri) (55). Hemikromlar hücre zarına yapışarak zedelenmeye neden olur. Bu hücreler dalak sinüzoidlerinden geçerken kopmalar oluşur. Böylece şekil bozukluğu olan , gözyaşı şeklinde eritrosit görünümü ortaya çıkar (hipokromik ,mikrositik ve poikilositik görünüm) (56).



Şekil bozukluğu olan eritrositlerin ömrü normal eritrositlerden kısadır ve en fazla dalakta olmak üzere retikülo endotelial sistem (RES) hücreleri (karaciğer, dalak, kemik iliği) tarafından kısa bir süre içinde parçalanırlar. Zincir dengesizliği normoblast düzeyinde de gözlenir ve bu tür normoblastlar kemik iliğinde normal olgunlaşma devrelerinden geçmeden parçalanırlar (inefektif eritropoez). Bunun sonucu olarak beta talasemi majorde eritroblastik aktivitenin artmasına rağmen inefektif eritropoez vardır. Eritroid prekürsörlerdeki destrüktif etkiler erken orta eritropoez evrelerinde ölüme yol açar, çok az matür eritrositler yapılır (57).

Anemiye yanıt olarak eritropotin salınır ve eritropoezi arttırmaya yönelik kemik iliğini stümüle eder. Eritroid iliğin kortikal kemiği işgal ederek genişlemesi total vücut transferrin reseptör havuzunu artırır. Diyetle demir emilimi artar. Ancak çok az sağlam hemoglobin oluştuğu için demir kullanımı bozulur, demir makrofajlarda yoğun şekilde birikir (parankim hücrelerinde demir birikimi, organ yetmezliği). Çözünmeyerek çöken globin inklüzyon cisimciklerinin (alfa globin) patofizyolojideki rolü önemlidir. Daha az alfa globin inklüzyon cisimcikleri içeren hastalık fenotipi daha hafiftir. Gama globin sentezi daha fazla olan hücrelerde alfa zincir havuzu daha küçüktür, daha az inklüzyon cisimcikleri vardır ve daha uzun yaşam süresine sahiptir (58,59).

#### **2.4.2. Demir Metabolizması**

Erişkinde, normalde vücudun toplam demir miktarı 3-4 gr'dır. Vücut demirinin %60-70'i eritrositlerdeki hemoglobinde bulunur (60). Demirin %20-25'i ferritin ve hemosiderin olarak depolanır. Demirin az bir kısmı plazmada transferrine bağlı olarak dolaşır (61). Geriye kalan kısmı myoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur (62). Demir jejunum üst kısımları ve duodondan aktif transport ile emilir. Demir kaybı ise bağırsak hücrelerinin deskuamasyonu, cilt, idrar ve safra yoluyla olmaktadır. Demir, alınan gıdalardan günlük 1-2 mg emilmekte, epitel hücrelerinin kabuklaşması ve kan kaybı aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Demir, ferritin kompleksleri şeklinde karaciğerde depolanır. Bu nedenle, denge durumunda vücut demir düzeyleri 3- 4 gr'lık sabit bir değerde kalır (61,63).

### 2.4.3. Demir Yükü

Düzenli kan transfüzyonu, beta talasemi major gibi refrakter anemilerde temel tedavi yaklaşımıdır. Vücut, transfüzyondan kaynaklanan aşırı demir yükünü gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir (64). Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıktığı zaman, öncelikle dalak, retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi olur (3-5).

Beta talasemi major hastalarının yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi yapılan hastalarda 140 ml/kg iken, splenektomi yapılmayan hastalarda 165 ml/kg eritrosit süspansiyonudur. Bu miktarlar sırası ile 0.44-0.49 mg/kg/gün demire karşılık gelmektedir (65,66).

Vücudumuzun demir ihtiyacı günlük 1 mg iken, 1 ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 mg demir içerir. Vücudumuz günde en fazla 2-4 mg demiri uzaklaştırabilmektedir. Bir hastada 10. transfüzyondan sonra demir birikimi başlar. Bu durumda 3-4 hafta aralarla 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu alan beta talasemi major hastalarında yılda 5-10 gr kadar demir birikimi olur (65). Şelasyon uygulanmazsa hayatın ilk üç dekadında 70gr'dan fazla demir vücutta birikmiş olur (67).

### 2.4.4. Demir Toksikitesi

Transfüzyona bağlı inefektif eritropoeze verilen fizyolojik bir yanıt olarak, besinlerle alınan demirin Emilimi artar (68). Düzenli kan transfüzyonları ve gastrointestinal sistemden artmış demir Emilimi sonucu demir vücutta birikmeye başlar. Normal şartlarda plazmadaki demir transferrine bağlanır. Vücuttaki aşırı demir transferinin doymasına neden olur ve plazmada transferrine bağlı olmayan yüksek demir (*NTBI: non transferin binding iron*) düzeyleri gözlenir. Dolaşımdaki transferrine bağlı demir, reseptörler aracılığıyla hücreler tarafından alınırken, *NTBI* kontrolsüz bir şekilde dokular tarafından alınır. Bu durum sitoplazmada kararsız demir havuzlarının artmasına neden olur. Serbest demir, *Fenton* ve *Haber-Weiss reaksiyonları* yolu ile plazmada bivalan veya trivalan transferine bağlı olmayan demir, hidroksil (OH) radikallerinin oluşumu ile oldukça toksik bir etki oluşturur (69). Bu radikallerin hedefi karbonhidrat, protein ve DNA'dır (70). Lipid

peroksidlerinin üretimi, kronik hücre toksitesi ve DNA hasarına yol açar. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik oksidatif stres ve hastalıklar ile sonuçlanır (71). Serbest oksijen radikalleri proteinlerin denaturasyonuna ve membran hasarına neden olur. Sonuçta oluşan doku hasarı önemli morbidite ve mortaliteye yol açar(6).

#### **2.4.5. Demir Yükünün Komplikasyonları**

##### **Kardiyak Komplikasyonlar**

Kardiyak demir birikimi ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği beta talasemi majörlü hastalarda ölüm sebeplerinin başında gelmektedir (72). Kronik anemi, pulmoner hastalıklar, miyokardit, perikardit ve birçok olası diğer faktörler etiyolojide yer almaktadır. Demir birikimi öncelikle ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibrozise yol açmaktadır (73). Genellikle diğer organlarda belirgin demir birikimi olmadan kalbe ait klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır. Klinik bulgu verdikten sonra ise kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler oluştuğu için hastalar kısa sürede kaybedilmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların yarısından fazlasında yetmezlik geliştikten sonra beklenen yaşam süresi 3 aydan azdır ve üçte biri kaybedilir (74).

##### **Karaciğer Komplikasyonları**

Beta talasemi majörlü genç erişkinlerde karaciğer hastalığı morbidite ve mortalitenin yaygın sebeplerinden birisidir. Karaciğer hastalığının oluşumunda transfüzyon ve artmış emilime bağlı demir aşırı yükü, viral hepatitler yer alır. Demir: fibrozis ve siroza ilerleyen hücre hasarına neden olur. Karaciğer fibrozisi, uygun tedavi edilmeyen hastalarda çocukluk çağında gelişir ve yaşamın ikinci dekadında siroza ilerler. Safra taşları sıklıkla ortaya çıktığı için beta talasemi majörlü hastalarda tıkaçıcı sarılık kliniği olabilir (73,75).

## **Hematolojik Komplikasyonlar**

Beta talasemi majorde, anormal eritrositler dalakta giderek büyümeye neden olur. Dalak, hastalığın ağır şeklinde ekstramedüller hematopoezin de yeridir. Hipersplenizm genellikle erken ve düzenli kan transfüzyonu yapılanlarda engellenebilir ve hastaların çoğu splenektomi gerektirmeden adolesan döneme ulaşır. Plazma volüm genişlemesi, özellikle yetersiz kan transfüzyonu yapılan beta talasemi majörlü hastalarda yaygın bir bulgudur. Bu durum aneminin kötüleşmesine ve miyokard yükünün arttırmasına yol açar. Eritrosit membran özellikleri, pıhtılaşma faktörleri ve bunların antagonistlerinin ve trombositlerin çeşitli anormallikleri nedeniyle beta talasemi majörlü hastalarda tromboembolik hastalık riski artmıştır. En yaygın inme, pulmoner embolizm, mezenterik ven, derin ven ve portal ven trombozu bildirilmiştir (73).

## **İnfeksiyonlar**

Beta talasemi majörlü çocuklarda en ciddi infeksiyonlar pnömoni, perikardit, streptokok infeksiyon sekeli, menenjit, peritonit, osteomyelit ve insan immün yetmezlik virüsü pozitifliği olarak bildirilmektedir. Sıtmaya karşı talaseminin koruyucu etkisi istatikseldir; talaseminin hiçbir şekli infeksiyona karşı tam olarak korumaz (73).

## **Kemik Hastalığı**

Yetersiz kan transfüzyonu yapılan talasemi majörlü çocuklarda kemik değişiklikleri bildirilmiştir. Kemik iliği genişlemesi, küçük travmalar sonrası ya da spontan kemik kırıkları, yetersiz drenaja bağlı nükseden sinüzit atakları gözlenmiştir. Morbiditeye eşlik eden osteoporoz adolesan beta talasemi majörlü hastalardaki büyük sorunlardan biridir ve en iyi tedavi koşullarıyla bile hastalarının büyük kısmında ciddi osteoporoz geliştiğini rapor edilmiştir (76). Sırt ağrısı, kord basısı, sinir kökü lezyonları, küçük travmalarda kırıklar ve bunların yavaş iyileşmesi yaygın görülür (73).

## **Endokrin Komplikasyonlar**

Genellikle hastalar 10 yaşını geçtikten sonra ortaya çıkmaktadır (77-79). Bu hastalarda en sık ölüm sebepleri kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği iken modern tedaviyle yaşamın daha uzun sürmesi endokrin fonksiyon bozukluğunun önemini arttırmıştır (80). Kronik anemi, hipoksi ve demir aşırı yükü bu durumun sorumlusu olarak değerlendirilmektedir (81). Bu endokrin anormalliklerin çok sebebi olması, bu endokrin anormalliklerde tutulan çeşitli organlar arasında farklı demir dağılımı ve/veya bu organların demir toksisitesine farklı duyarlılığı gibi bir takım sebeplerle açıklanmaktadır (82,83).

**Diabetes mellitus:** Beta talasemi majorde, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyon diabetes mellitustur. Bu hastalarda diabetes mellitusun (DM) gelişimi, başlıca pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliğidir (24). Diabetes mellitusun insidansı %2-10 arasında değişmektedir (84,85).

**Hipogonadizm:** Hipogonadizm beta talasemi majörde en sık görülen endokrin bozukluktur. Gonadal fonksiyon bozukluğu, puberte yetmezliği ya da puberte durması, ikincil amenore, adet düzensizliği karşımıza çıkan diğer komplikasyonlardır (73).

**Hipotiroidi:** Beta talasemi majorde çeşitli derecelerde tiroid bozuklukları gelişebilir. Klinik olarak hastaların büyük bölümü ötiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir. On yaşın üzerindeki hastalarda %50'ye varan oranlarda primer hipotiroidin varlığı gösterilmiştir (86). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır (87).

**Hipoparatiroidi:** Beta talasemi majörlü hastalarda paratiroid bezlerine ait komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır. Erken bulgular asemptomatik olabilmektedir veya nöromüsküler irritabilite, parmaklarda ve ayaklarda, yüzde uyuşma ve karın ağrısı olabilmektedir. Akut irritabilite, duygusal değişiklik, hafıza bozukluğu, letarji ve konvülsiyon nadiren görülmektedir (73)

**Büyüme geriliği:** İyi tedavi edilmeyen talasemi majörlü hastalarda büyüme geriliği kaçınılmaz bir bulgu olmaktadır (73).

**Adrenal yetmezlik:** Beta talasemi majorlü hastalarda adrenal bezde demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülozadadır. Ancak, ileri yaşlarda zona fasikülatada da birikme olabilmektedir. Demir birikimi adrenal yetmezlik tablosu ile karşımıza çıkar (88).

### **Diğer Komplikasyonlar**

Demir yükü olan beta talasemi major hastalarında düşük askorbik asid, E vitamini, magnezyum, çinko düzeyleri saptanmıştır. Hiperpigmentasyon, bacak ülserleri, hematopoetik hücre tümör kitlesiyle sıkışmayı takiben nörolojik sendromlar, akciğerlerde demir depolanması sonucu; pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül genişlemesi ve yetmezliği, hiperürisemi, davranış, kişilik bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar hastalarda görülebilen komplikasyonlar olarak bildirilmektedir (73).

## **2.5. Demir Yükünün Ölçülmesi**

Vücut demir yükünü belirlemek için pek çok yöntem mevcuttur. Demir fazlasının %90'ı karaciğerde biriktiği için tekniklerin çoğu karaciğer demir seviyelerinin ölçülmesine odaklanmıştır. Vücut demir yükünün ölçümünde aşağıdaki yöntemler uygulanır.

### **1. Direkt**

Serum ferritin konsantrasyonu,

Desferroksamin ile 24 saatlik üriner demir ekskresyonu,

Manyetik rezonans görüntüleme T2\*

### **2. İndirekt**

Karaciğer demir konsantrasyonu,

Süper iletken kuantum girişim cihazı yöntemler.

### **2.5.1. Serum Ferritin Konsantrasyonu**

Vücudun demir yükünü değerlendirmek için en kullanışlı yol olan serum ferritin ölçümü, klinikte uygulanan en yaygın yöntemdir. Seri halinde ölçümü, demir yüküne ilişkin değerli bir veri sunar. Ancak bazı durumlarda serum ferritin seviyeleri değişkenlik göstermektedir. Ferritin akut faz proteinidir. Bu nedenle akut ve kronik

enflamasyonlar ve enfeksiyonlar seviyesini büyük ölçüde etkilemektedir (9,10). Askorbat seviyeleri ve artmış eritropoez de dolaşımdaki ferritin seviyelerini etkilemektedir (11,89).

### **2.5.2. Desferroksamin ile 24 Saatlik Üriner Demir Ekskresyonu**

Subkutan desferroksamin infüzyonu ile beraber 24 saatlik idrarda demir miktarının ölçümü, karaciğer demir konsantrasyonu ile üriner demir ekskresyonu arasındaki zayıf korelasyon nedeniyle vücut demir yükünü doğru olarak yansıtmamaktadır (90).

### **2.5.3. Karaciğer Demir Konsantrasyonu**

Karaciğer iğne biyopsisi ile elde edilen kuru karaciğer dokusundaki demir konsantrasyonlarının direkt ölçümü en özgül ve duyarlı yöntemdir (11). Karaciğer biyopsisi, karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ölçümündeki öneminin yanı sıra, karaciğer hastalığının yapısı ve ciddiyetini belirlemek için en spesifik testtir. KDK, vücut demir konsantrasyonunun kesin bir ölçümünü sağladığı yaygın olarak kabul görmektedir (91). KDK'nun ters orantılı prognozu etkilediği ve bu nedenle şelasyon tedavisinin gerekli dozunu ve etkinliğini saptamak için yaygın olarak kullanıldığı gösterilmiştir (8,92). Orta veya şiddetli karaciğer fibrozisi varlığında, fibrotik bantlardan alınan biyopsi örneğinde demir yanıtıcı olarak düşük bulunabilir (93).

### **2.5.4. Süper İletken Kuantum Girişim Cihazı**

KDK değerlerini, depolanan demirin hassasiyetini kullanarak belirleyen diğer bir teknikte, tüm dünyada yalnızca birkaç merkezde bulunan ve süper iletken kuantum girişim cihazı kullanan biyomanyetik bir hassasiyet ölçümüdür (94). Ölçümün fiziksel temeli, depolanan demirin ferritin ve hemosiderin formunda bir ferrik bileşen olarak bulunmasına dayanmaktadır. Karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, non-invaziv bir teknik kabul edilse de çok pahalı ve uygulaması zor olması nedeniyle yaygın klinik kullanıma uygun değildir (95).

## 2.6. Beta Talasemi Majorde Radyolojik Görüntüleme

### 2.6.1. Radyografi

İleri evrede gelişebilen kalp yetmezliğine bağlı akciğer grafisinde kalp normalden büyük olarak görülebilmektedir. Ekstramedüller hematopoez sonucu gelişen paraspinal yumuşak doku kitleleri, göğüs röntgenogramında posterior mediasten kitlesi gibi izlenebilir. Hemoliz nedeniyle hastalarda safra taşı sık görülür ve radyopak taşlar direk grafide görülebilmektedir (96).

Radyolojik bulgular başlıca kemik iliği hiperplazisine bağlıdır. Başlangıçta aksiyel ve apendiküler iskelet tutulumu birlikte iken, puberte ile birlikte hematopoetik kemik iliğinin normal regresyonu sonucu apendiküler iskelet değişiklikleri azalır. Ancak vertebra, pelvis ve kranyumda yaşam boyu kırmızı kemik iliği olduğu için değişiklikler kalıcıdır. Kranyumda özellikle frontal bölgede belirgin olmak üzere, dış tabulada incelmeye, diploe mesafesinde genişleme, granüler osteoporoz izlenir. Dış tabuladaki kemik proliferasyonu saç fırçası görünümüne sebep olur. Yüz kemiklerinde gelişen kemik iliği hiperplazisi sonucu paranazal sinüslerde havalanma kaybı görülür. Orbitalar arası mesafede açılma, çenede maloklüzyon ve dişlerde çarpılma sonucu mongoloid ve kemirici yüz ifadesi gelişir. Vertebrada trabekül sayısında azalma, subkondral kemikte incelmeye, bikonkav deformite (balık vertebra) görünümü izlenir. Kemik iliği kavitesinde genişleme, kaba, trabeküle görünüm ve kortikal incelmeye mevcuttur. Metakarplar bikonkav görünümünü kaybeder, düz veya bikonveks görünüm alabilir. Metafiz ve epifizde genişleme ile femurda *Erlenmayer Flask Deformitesi* oluşur. Büyüme etkilenebilir. Epifizler yaklaşık 10 yaşından sonra erken kapanmaya başlar ve kemikler kısa kalır.

Metakarpofalangial eklem, diz ve kalçada eklem mesafesinde daralma ve skleroz görülebilir. Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal depolanması ile kondrokalsinozise neden olabilir. Hiperürisemi ve akut gut artiri görülebilir.

Ekstramedüller hematopoez, vertebral korpus ve kostalardan köken alan medüller dokunun ekstraosseöz uzanımı sonucu oluşabilir. Ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak, bilateral, paraspinal yerleşimli, yuvarlak, lobüle kenarlı kitleler gelişir. Kemik infarktları görülebilir (97).

Kemik mineral dansitesinin azalmasına bağlı osteoporoz bu hastalarda görülebilen bulgulardandır. Direk grafiye, kemiklerin ışın geçirgenliğinde artış,



kortikal inceleme şeklinde yansımaktadır. Klinikte kemik mineral ölçümü için en sık kullanılan yöntem, dual energy x-ray absorbtometry(DEXA)'dir. Osteoporoza bağlı kemiklerde kırıklar görülebilir. Kırıklara en çok alt ekstremitte uzun kemiklerinde, ön kol ve vertebralarda izlenir (97).

### 2.6.2. Ultrasonografi

**Temel Fizik:** İnsan kulağı 20-20000 Hz(20Hz -20kHz) arasındaki frekansa sahip ses dalgalarını duyabilir. İşitilebilir bu limitin üzerindeki frekansta ses dalgalarına ultrasonik, altındakilere infrasonik ses dalgaları adı verilir. Görüntüleme alanında kullanılan ultrasonografideki(USG) ses dalgalarının frekansı 1-20 MHz arasındadır. USG için ses dalgalarının hızı tüm dokular için 1540 m/sn, yönü de doğrusal olarak kabul edilmekte, cihazlar bu varsayım üzerine görüntü oluşturmaktadır (98). USG'de ses dalgasını oluşturan yapı prob içerisinde yer alan 'transduser' adı verilen yapıdır. Enerjiyi bir formdan diğerine dönüştüren cihaz ya da gereçlere "transduser" – "çevirteç" adı verilmektedir. USG probları, elektrik enerjisi uygulandığında titreşimle yanıt verirler, yani elektrik enerjisini meknik enerjiye dönüştürür ve ses dalgası oluştururlar. Buna "piezoelektrik etki" denilmektedir. USG probları, piezoelektrik etki oluşturan kurşun zirkonat titanat kristal yapısı sayesinde ses dalgası oluşturmaktadır. Ses dalgalarının hareketi, ortam içerisindeki moleküllerin sıkışması ve gevşemesi ile gerçekleşir. Dokular içerisindeki ses dalgasının hareketini belirleyen temel fiziksel etmenler dokunun ses direnci(akustik empedans), sesin geliş açısı, doku yüzey yapısı ve yansıtıcının çapıdır. Ortaya çıkabilecek temel fiziksel olaylar yansıma, kırılma, saçılma ve soğurulmadır. USG'de görüntü oluşumu ses dalgasının gönderilmesi ve yansıyan ses dalgasından(eko) alınan verinin işlenmesi ilkesine dayanır. Verinin işlenmesinde iki parametre vardır, bunlar zaman ve yansıyan dalganın şiddetidir. Gönderilen dalga ile dönen eko arasındaki süreyi hesaplayarak ekonun hangi derinlikten geldiği belirlenir. Yansıma sonucu elde edilen eko elektronik olarak sinyale dönüştürülür ve şiddetine(amplitüd) göre farklı şekillerde görüntüye dönüştürülür. Ekojenite; yansıyan ses dalgasının şiddetini dolayısıyla görüntüdeki yapının parlaklığını tanımlamada kullanılan kavramdır. Anekoik; ses dalgasının hiç yansımaması nedeniyle siyah olarak izlenen alanlardır. Hipoekojenik; bir alanın diğer alanla

karşılaştırılmasında, o alanın karşılaştırılan alana göre ses dalgasını daha az yansıttığını tanımlar. Görüntüde siyaha yakın gri tonlarında görülür. Hiper ekojenik; bir alanın diğer alanla karşılaştırılmasında, o alanın karşılaştırılan alana göre ses dalgasını daha fazla yansıttığını tanımlar. Görüntüde beyaza yakın tonlarında görülür.

**Beta Talasemi Majorde USG Bulguları:** Beta talasemi major hastalarında safra kesesi taşları ve çamur görülebilmektedir. Ülkemizde talasemilerde yapılan iki çalışmada kolelitiazis %8.4-11.8, safra kesesi çamuru %29.4-34.9 oranında rapor edilmiştir (99,100).

Pankreasta ekojenite artımı ve bu ekojenite artımı ile endokrin ve egzokrin fonksiyonlar arasında ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (29-31).

Karaciğer ve dalakta ekstramedullar hematopoeze ve demir yüküne bağlı olarak büyüme görülmektedir. USG'de beta talasemi major hastalarında bu bulguya sık rastlanmaktadır. Ekstrameduller hematopoeze odakları USG'de izlenebilir. Sıklıkla abdomende, lenf nodlarında, adrenal glandda, renal pelviste ve daha nadir olarakta karaciğer ve dalakta izlenmektedir (101,102). Hematopoetik kitleler USG'de genellikle heterojen hipokoik lezyon şeklinde görülmektedir (103).

Literatürde yer alan yayınlarda portal ven trombozu, aksesuar dalak, renal kist, nefrolitiazis, karaciğerde ekojenite artışı beta talasemi major hastalarında USG'de görülen diğer bulgulardır (104-106).

### **2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi**

Ekstrameduller hematopoezin özellikle, posterior mediasten, spinal kanal ve pelviste görüntülenmesinde yardımcıdır (97).

Ekstramedüller hematopoez, bilgisayarlı tomografide heterojen hipodens kitle şeklinde izlenmektedir (103).

Yapılan bir çalışmada, beta talasemi major hastalarının %25.7'sinde adrenal glandlarda hiperdens görünüm ile birlikte adrenal testlerde anormallik ve fonksiyonlarında bozulma rapor edilmiştir (107).

#### 2.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

**Temel Fizik:** Manyetik alanda vücuda radyo dalgası gönderilerek manyetik alanın etkisindeki dokularda manyetik etkiyi değiştirme ve bu değişimden sonra tekrar manyetik alanın etkisine geçerken dokulardan gelen sinyalleri alarak görüntü oluşturma temeline dayanır (108).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sinyal kaynağı olarak hidrojen çekirdeği kullanılmaktadır. Hasta MRG cihazına girdiğinde rastlantısal olarak manyetik alan etkisi ile hidrojen çekirdekleri hizaya girmektedir. Radyofrekans (RF) uygulanması ile bu çekirdeklerin dizilimi değişir. Bu RF kapatıldığında ise spinler kendi denge hallerine dönmekte ve enerjilerini etraf moleküllere dağıtmaktadır. Enerji kaybının oranı, dokunun intrinsik relaksasyon süresine bağlıdır. Longitudinal relaksasyon süresi T1, transvers relaksasyon süresi ise T2 olarak ifade edilmektedir (109).

MRG'de farklı inceleme teknikleri vardır. Bunlardan rutin uygulamada en sık kullanılanı, standart puls sekansları *Spin Echo (SE)*'dur. Bu sekansa önce 90 derece RF puls, takiben 180 derece RF puls verilerek bu işlemin ard arda tekrarlanması ile görüntü elde edilir. Elde edilen görüntüler T1Ağırlıklı (T1A), T2Ağırlıklı (T2A) ve Proton ağırlıklıdır. Görüntünün T1A, T2A ve Proton ağırlığını belirleyen 90 derece pulsler arasındaki zaman (*Time Repetition: TR*), 90 derece RF puls ile eko oluşum sürecinin orta noktası arasındaki süredir (*Time Echo: TE*) (110).

Gradient eko (GRE) sekansı, MRG'de hızlı imaj elde etmek için geliştirilmiş bir tekniktir. GRE sekansında, 90 derece RF pulsundan sonra rutin kullanılan sekanslardan farklı olarak, tekrar yeni bir puls sekansı göndermeden, protonların defaze edilmesi, açılan gradient sargılar sayesinde sağlanır. Bu şekilde normalde ortadan kaldırılan manyetik alan inhomojenitesi arttırılır. Manyetik alan inhomojeniteleri dış nedenlerle olabileceği gibi dokuya ait nedenler tarafından da oluşturulabilmektedir (110). Belli bir süre sonra manyetik gradient tekrarlanır, bu defa gradient sargılar ters yönde açılır ve protonların refaze olması sağlanır. GRE sekansında manyetik alanda dokuya özgü inhomojeniteler kalır. Bu dış nedenler düzeltilemediği şartlarda faz kaybı daha hızlı olur. Bunun nedeni geriye döndürülebilir ve döndürülemez nedenlerin her ikisinin birden etkili olmasıdır. Bu şekilde elde edilen zaman sabitesine *T2star (T2\*)* adı verilir. Demir içermeyen

dokulardan gelen sinyaller manyetik olarak oldukça homojendir. Demir depositleri, güçlü manyetik alan içerisindeki magnetleri etkiler, protonlar farklı yollardan hızlı bir şekilde hareket ederler ve görüntü bu hızdan dolayı siyahlaşır. T2\* relaksasyon zamanı kısalır. T2\*, dokudaki partiküler demir tarafından kısaltılır. Ancak transferine bağlı olmayan elementer demirden etkilenmemektedir (111,112).

T2\*'da demir ölçümü ilk defa 1991 yılında kalp için kullanılmıştır. Kardiyak demir birikimine sıklıkla neden olan, transfüzyon bağımlı hemoglinopatilerde (beta talasemi major, orak hücreli anemi) ve nadiren kardiyak demir birikiminin nedeni olan sideroblastik anemi ve *Bianckfan diamond sendromu* gibi hastalıkların takibinde büyük öneme sahiptir (113).

Kalp demir yükü içeriği, GRE görüntüleri kullanılarak, kardiyovasküler görüntüleme de sık kullanılır ve nefes tutturularak yapılan çekimler 10 saniye gibi bir zamanda elde edilmektedir (114). Analiz işlemi bir dakika gibi kısa bir sürede tamamlanır (115).

Demir düzeyinin kalibrasyonu hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, tekrarlanan T2\* değeri baz alınarak belirlenmiş ve bu değer insanlarda yapılan çalışmalarda da benzer dağılım göstermiştir. Normal kardiyak T2\* değeri 40 miliseconds (ms) olup nonparametrik dağılım göstermektedir ve normal kişilerde bu değer 20 ms'nin altına düşmemektedir (116). Kardiyak demir birikimi T2\* < 20 ms olan kişilerde açık bir şekilde ejeksiyon fraksiyonu düştüğü gösterilmiştir (117). Yapılan bir çalışmada, myokardiyal T2\* değeri <10 ms'nin altına indiği zaman kalp yetmezliği geliştiği ve bu nedenle kardiyak T2\* değeri <10 ms'nin altına inmesinin ciddi bir durum olduğu ve demir şelasyon tedavisini arttırmak için endikasyon olduğu bildirilmiştir (116).

Kardiyovasküler MRG, 1.5 T cihazlarda bir sekans olarak kullanıma sunulmuştur. *Siemens, GE Healthcare, Philips Healthcare ve European Union/U.S marka* 1.5 Tesla MRG cihazları bu sekansı kullanabilme özelliğine sahiptir. T2\* verilerinin analizi içinde *Food and Drug Administration*'nin geliştirdiği software (*CMRtools, Cardiovascular Imaging Solutions, London, United Kingdom*) programı kullanılmaktadır. "*Thalassaemia Tools*", basamak basamak kardiyak MR görüntüleri üzerinden T2\* değerini ölçerek miyokardiyal demir birikimini analiz eden bir yazılımdır. GRE sekansında ile kısa aks üzerinden elde edilen interventriküler

septum düzeyinden ilgilenilen alan (ROI: Region Of Interest;) belirlenerek T2\* değeri otomatik olarak elde edilir (118).

**Beta Talasemi Majorde MRG Bulguları:** Beta talasemi majörlü hastalarda mortalitenin en önemli nedeni kardiyak demir birikimine bağlı kalp yetmezliğidir ve MRG ile yapılan birçok çalışma kalp üzerine odaklanmıştır. T2\* değeri azalması ile kardiyak fonksiyonlarda bozulma meydana geldiği rapor edilmektedir (18,19,21,113,114,118).

Karaciğer demir yükü, vücut demir yükünü büyük ölçüde yansıtır ve beta talasemi major hastalarında şelasyon tedavisinin monitorizasyonu için kullanılmaktadır (119). Karaciğer ve ekstrahepatik dokuların demir alım mekanizmaları farklılığından dolayı çalışmalarda karaciğer ve diğer organlardaki demir yükü açısından farklı sonuçlar bulunmaktadır (13,14,23,113,120). Karaciğer, transferrine bağlı demiri alır, diğer organlar kan dolaşımındaki transferine bağlı olmayan demiri alır. MRG kullanılarak belirlenen karaciğerin demir içeriği, karaciğer biopsisi ile elde edilen demir miktarı ile pozitif korelasyon göstermektedir (92,121,122). MRG, karaciğer biopsisinden farklı olarak diğer organlardaki demir yükünü değerlendirebilme özelliğine sahiptir.

Pankreas demir ölçümü için yapılan çalışmalarda pankreasta demir birikimine bağlı olarak T2\* değerlerinin anlamlı olarak azaldığı rapor edilmektedir (26-28). Pankreastaki MRG değişiklikleri ile glukoz dağılımı, DM, özellikle hipotiroidi olmak üzere diğer endokrin fonksiyonlar ve kalpteki demir yükü arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (123,126). Bu nedenle pankreasın görüntülenmesinin; erken pankreatik ve diğer endokrin disfonksiyonları, kalpteki demir yükünü yansıtması açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (26).

Hipofiz glandında, demir birikimini yansıtan sinyal azalması izlenmiştir (124). Argyropoulou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; hipofiz glandında demir yükünün, manyetik inhomojeniteyi artırmasına bağlı T2 relaksasyon zamanında, yaş arttıkça demir birikiminin artmasına bağlı düşüş olduğu rapor edilmiştir (125).

Kemik iliği, dalak ve karaciğer RES hücreleri demir artışından ilk etkilenen organlardır (3-5). Tüm sekanslarda demirin paramanyetik etkisine bağlı relaksasyon süreleri azalmaktadır (10,127).

Beta talasemi majorde kemik iliğinin sinyal intensitesi birçok çalışmada T1A, T2A ve T2\* sekanslarında, demir birikimine bağlı düşük sinyal intensite düzeyleri gösterdiği rapor edilmiştir (128-132).

## **2.7.Beta Talasemi Majorda Pankreas**

### **2.7.1. Fizyoloji**

Pankreas hem ekzokrin, hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinde ayrılan üç tip hücreden oluşur. Bunlar;

*Beta hücreleri:* adacıkların %60-80'ini oluşturur ve insülin salgılar.

*Alfa hücreleri:* adacıkların %10-20'sini oluşturur ve glukagon salgılar

*Delta hücreleri:* adacıkların yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgırlar.

İnsülin salgısı kanda glukoz konsantrasyonu yükseldiği zaman uyarılır. İnsülin glukozun beyin, ince barsak ve eritrositler dışındaki tüm hücrelere girişini hızlandırır, glukozun karaciğere taşınarak burada glikojen şeklinde depo edilmesini sağlar. İnsülin yetersizliğinde glukozun hücrelere taşınmaması, glikojen şeklinde depolanamaması nedeni ile kanda şeker konsantrasyonu normalin üstüne çıkar. Bu duruma hiperglisemi denilmektedir. Diabetes mellitus, insülin yetmezliği sonucunda ortaya çıkan bir tablodur.

Glukagon insülinin tersine kan şekerini yükseltici etkiye sahiptir. Karaciğerde glikojen şeklinde depo edilmiş olan glukozun, buradan serbestleşerek kana geçişini kolaylaştırır. Glukagon yetersizliğinde hipoglisemi, aşırı salgılanmasında ise hiperglisemi gelişir

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (PH:8.0-8.3) ekzokrin salgısı vardır. Bu salgı içerisinde yer alan en önemli enzimler tripsinojen, amilaz ve lipazdır. Tripsinojen protein, lipaz yağ ve amilaz da karbonhidratların sindirimini gerçekleştirmektedir. Eksikliğinde besinlerin sindiriminde bozulma ve değişik derecelerde malnutrisyon gelişmektedir (133).

### 2.7.2. *Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diabetes Mellitus*

Beta talasemi majorde, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyon diabetes mellitus (DM)'tur. Akdeniz ülkelerinde bozulmuş glukoz toleransının insidansı %11-24 ve DM'un insidansı %2-10 arasında değişmektedir (84,85). Glukoz metabolizmasının bozulma prevalansı ve ciddiyeti farklı serilerde geniş aralık gösterir. Bunun en önemli sebepleri serilerde değişen transfüzyon miktarı, şelasyon tedavisine uyum, hastalığın ciddiyeti, hastalığın komplikasyonları ve yaştır (134,135,136).

Beta talasemi majorlü hastalarda DM'un gelişiminin en önemli nedeni, pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliğidir. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonlar gibi diğer faktörler ile de etkilenebilmektedir (23,24). Bu hastalarda gözlenen spesifik genetik, immün, biyokimyasal ve klinik özellikler beta talasemi majordeki glukoz bozukluklarının tip 1 ve tip 2 diabetten farklı olduğunu göstermektedir. Bunun önemi, beta talasemi majorde farklı HLA haplotiplerinin DM gelişimiyle ilişkili olmaması nedeniyledir. Bunun yanında yalnız adacık hücre antikorları veya diğer otoimmün indeksler istisnai olarak beta talasemi majorlü hastalarda saptanmıştır (25).

Beta hücrelerinde fonksiyon kaybı erken dönemde aşırı fonksiyonu, serbest oksijen radikallerinin doku hasarı oluşturmasından kaynaklanmaktadır (84, 137, 138). Sonuçta gelişen beta hücre hasarı insülin salgılanmasını azaltır. Pankreasta beta hücre yanıtının normal olduğu koşullarda DM'un bir başka nedeni karaciğerdeki demir yüküne bağlı periferik insülin direncinin varlığıdır. Periferik insülin direncinde glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır (84,137,138).

Serbest oksijen radikallerine bağlı hasarda alfa ve beta hücre hasarı beklenirken talasemide yalnızca seçici beta hücre hasarı saptanmıştır (139). Bu nedenlerle beta talasemi majorlü DM'lu hastalarda otoimmunitenin rolü araştırılmıştır. Adacık hücre antikor pozitifliği genel toplumda %6.7 iken beta talasemi majorlü DM'u olmayan hastalarda bu oran %16.9, DM'lu hastalarda %41.7 olarak rapor edilmiştir (140). Demir birikimine bağlı kronik adacık hücre hasarı, otoimmunitayı genetik predispozan faktör olmadan tetikleyebilir. Otoimmunitate, aynı

zamanda beta talasemi majorde DM'a yol açan diğer faktörlere katkıda bulunabilir (141,142).

### **2.7.3. Diabetes Mellitus İçin Risk Faktörleri**

Yaş, transfüzyon miktarı, serum ferritin düzeyleri, demir şelasyon tedavilerine uyum, ailede diabet öyküsünün varlığı, hepatit virüs enfeksiyonları, puberte bulgularının varlığı risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür (137). Serum ferritin düzeyleri hepatik demir konsantrasyonu için bir göstergedir (143). İnsülin direncinin bir göstergesi olarak kullanılmıştır. DM için bağımsız bir risk faktörü olabilir. Serum ferritin düzeylerinin 2500 µg/l altında olması durumunda DM insidansının azaldığı görülmüştür (144,145). Ancak bu değerlerde DM gelişen hastalar da gösterilmiştir (146).

Kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları, DM oluşumunda önemli, bağımsız bir risk faktörüdür. Demire bağlı karaciğer hasarı HCV enfeksiyonu ile artmaktadır (148).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu, insülin direncinin gelişiminin önemli bir nedeni olarak rapor edilmektedir (147).

Hepatit B ve alkolik karaciğerde fibrozis ile birlikte insülin direnci görülürken, HCV enfeksiyonunda fibrozis olmaksızın insülin direnci ve DM görülebilir (149). Hepatit B, beta talasemi majorde DM için risk faktörü olarak gösterilmemiştir (77).

Yaş ve transfüzyon süresi, total kan transfüzyon miktarını ve demir yükünü etkileyerek risk oluşturmaktadır. Yaş arttıkça transfüzyon miktarı ve HCV enfeksiyon riski artmaktadır. Ailede diabet varlığının DM gelişimi için risk faktörü olup olmadığı açık değildir (146, 150).

### **2.7.4. Diabetes Mellitusta Tanı**

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), vücut glukoz metabolizma yeterliliğinin provokasyonla test edilmesidir. Belirti vermeyen diabetes mellitus hakkında önceden önlem almak için bilgi vermektedir. Metabolik olarak sağlıklı bireyleri glukoz toleransı bozulmuş ve diabetli bireylerden ayırır. OGTT, açlık glukoz ölçümünden daha değerlidir. Kan glukozu kontrolü için kullanılmaz. Test öncesi hasta



hazırlığında: üç gün karbonhidrattan fakir diyetle beslenmek, testten önce ilaç kullanmamak, 12 saatlik açlık, sigara kullanmamak gereklidir. Glukoz yüklemesi yetişkinlerde 75 gr glukoz, çocuklarda 1,75gr/kg .en fazla 75 gr glukoz 300-400 ml su ile karıştırılarak yapılır.

OGTT; major cerrahi, miyokard enfarktı, infeksiyonlardan, malabsorpsiyon gibi metabolik streslerden, kafein, sigaradan ve bazı ilaç tedavilerinden etkilenir .

WHO'nun kriterlerine göre DM ve bozulmuş glukoz toleransı tanımlamaları **Tablo 2.1.**' de gösterilmiştir (151).

**Tablo 2.1 : DM İçin Tanı Kriterleri**

<b>DM</b>
-Açlık plazma glukozunun 126 mg/dl ya da
-Yemekten 2 saat sonra ya da OGTT'de 2. saatte plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması

<b>Bozulmuş Glukoz Toleransı</b>
-Açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dl ya da
-Yemekten 2 saat sonra veya OGTT'de 2. saatte plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması olarak tanımlanmıştır.

### **2.7.5. Görüntüleme**

Beta talasemi majorde, pankreasın görüntülenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok USG ve MR modaliteleri kullanılmıştır. USG ile ilgili az sayıda yapılan çalışmada beta talasemi majorlu hastalarda kontrol grubuna göre pankreasta belirgin ekojenite artımının izlendiği saptanmıştır (29-31). Ekojenite artımı ile pankreas fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve bu modalitenin DM gelişme riskini öngörmede tarama yöntemi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (29). USG'de pankreas ekojenitesi sağlıklı popülasyonda genellikle homojen olup normalde ekojenitesi karaciğere göre izoekoik veya hafif hiperekoik olarak izlenmektedir (152). Yaş artışı ve obesiteye bağlı olarak yağlı infiltrasyon gelişir ve bu süreç pankreas ekojenitesinde artışa neden olur ve olguların yaklaşık

%35'inde retroperitoneal yağ ile sınırları seçilemez (154). Yapılan histopatolojik çalışmalar, 60 yaşından sonra pankreasın asiner hücrelerinde yağ birikimi olduğunu göstermektedir (154). Yağlanmanın fizyolojik nedenler dışındaki sebepleri; kronik pankreatit, viral enfeksiyonlar, steroid tedavisi, kistik fibrozis, *Schwachman's sendromu* ve taş veya tümöre bağlı pankreatik duktusun obstrüksiyonudur (153).

Ekojenite artımının tek sebebi yağlanma değildir. Yağlanmaya benzer şekilde fibrotik süreç gelişen hastalıklarda da pankreas ekojenitesi artmış olarak izlenebilir (155). Çeşitli patolojik süreçler sonrası örneğin inflamasyon, fibrozis, kalsifikasyon ve demir birikimi de pankreasta ekojenite artışının nedenleridir (155-157).

Beta talasemi majorde kronik demir yükü pankreasta beta hücre hasarı ve sonuçta organ disfonksiyonuna neden olmaktadır. Pankreasın endokrin fonksiyonlarında bozulma sonrası, bir çok yayında sıklıkla rapor edildiği gibi ciddi DM gelişmektedir (77,137,158). Benzer şekilde egzokrin fonksiyonlarının bozulmasına bağlı bezin sekretuar fonksiyonlarında da bozulma meydana geldiği rapor edilmektedir (31,159,160). Bu nedenle vücuttaki demir yükünün saptanması uygun şelasyon tedavisinin seçimi ve bu tür komplikasyonların önlenmesi açısından son derece önemlidir. Günümüzde bu amaçla MRG yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Pankreastaki demir yükü için yapılan çalışmalarda demir birikimine bağlı manyetik inhomojenitenin artması sonucu T2\* değerlerinin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak azaldığı rapor edilmektedir (26-28). Pankreastaki MRG değişiklikleri ile glukoz dağılımı, DM, özellikle hipotiroidi olmak üzere diğer endokrin fonksiyonlar ve kalpteki demir yükü arasında arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (123,126). Bu nedenle pankreasın görüntülenmesinin erken pankreatik ve diğer endokrin disfonksiyonu, kalpteki demir yükünü göstermesi açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (26,161,162).

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilerek, bireylerden yazılı onayları alınmıştır.

### 3.1.Çalışma Grupları

#### 3.1.1. Hasta Grubu

Çalışma Temmuz 2009 -Ocak 2010 tarihleri arasında Antakya Devlet Hastanesi Hematoloji Merkezi'nde (HEMER) beta talasemi major tanısı almış, bu merkezde ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğinde, takip edilmekte olan, yaş aralığı 5-29 yaş olan toplam 60 (23 kadın, 37 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi. İki merkezin arşivlerinden hastaların geriye dönük bulguları elde edildi.

Tüm hastalar, üç -dört haftada, bir veya iki ünite düzenli kan transfüzyonu almaktaydı. Hastaların kan transfüzyona başlama yaşları 6 ay ile 5 yaş arasında olup transfüzyon alma süresi en az 5 yıl, en çok 25 yıl idi.

Hastalar şelasyon tedavisi için *Deferasirox* ve *Desferal* hammadde içeren şelatör ajanlarını oral tablet veya infüzyon pompası yardımı ile düzenli bir şekilde kullanmakta idiler.

Ferritin değerleri 1189 ng/dl ile 7500 ng/dl arasında değişmekteydi.

Çalışmaya alınmama kriterleri: 1) DM'u olan ve birinci derece akrabasında DM bulunan olgular, 2) DM'a risk oluşturması nedeniyle HCV'li ve karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan hastalar, 3) Geçirilmiş veya aktif pankreas hastalığı olan olgular, 4) DM'ta risk faktörü olduğu için sigara kullanan hastalar.

### 3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak benzer, yaş ortalaması yaş aralığı 9 ile 29 olan 30 (16 erkek, 14 kadın) gönüllü bireyden oluşturuldu.

Çalışmaya alınmama kriterleri; hasta grubu ile aynı olmakla birlikte ek olarak talasemi taşıyıcısı olmak bu kriterler arasına alındı.

## 3.2. Laboratuvar Yöntemleri

Hasta ve kontrol grubuna WHO'nun kriterlerine göre oral glukoz tolerans testi yapıldı. Gece 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 8.00 ile 10.00 arasında açlık kan şekeri alındı. Alınan venöz kanda açlık glukoz değeri bakıldı. Glukoz hastanemiz Biyokimya AD' da *Beckman Coulter Synchron LX20 Clinical System cihazı* ve *Beckman Coulter - Glucose (GLU) Reagent Kiti* ile çalışıldı. İkinci glukoz ölçümü oral, 300-400 ml su ile karıştırılmış glukoz verildikten sonra; verilen glukoz miktarına göre 60. veya 120. dakikada yapıldı. Glukoz miktarı, 1.75 gr/kg olacak şekilde (en fazla 75 gr, en az 50 gr) verildi ve 50 gr glukoz verilen hastalardan 60. dakikada, 75 gr glukoz verilen hastalarda 120. dakikada ikinci glukoz ölçümü yapıldı. Buna göre bozulmuş glukoz toleransı için OGTT' de 2. ölçüm kan glukozu 140 mg/dl (7.8 mmol/l) ve < 200 mg/dl (11.1 mmol/l), açlık glukozu 110 mg/dl ve <126 mg/dl değerleri kabul edildi (101).

## 3.3. Görüntüleme Yöntemleri

Uygun açlık sonrası aynı gün içerisinde hastalara pankreasa yönelik, hastanemizde bulunan *Acuson Antares™ (Siemens Medical Systems, Mountain View, California, USA)* marka US cihazı ile B-mode, 4-1 MHz abdomen prob kullanılarak, supin pozisyonda, transvers yaklaşımla USG yapıldı. Frekans, fokus, gain ve doku harmonik uygulaması gibi B mode parametreleri radyolog tarafından olgudan olguya uygun şekilde optimize edildi. Görüntüler görsel ve kalitatif olarak iki deneyimli radyolog tarafından ortak görüşe göre değerlendirildi. Pankreas ekojenitesi, karaciğer ekojenitesi ile karşılaştırılarak üç grade ayrıldı. Grade I: karaciğer ile benzer ekojenitede, grade II: karaciğerden parlak, grade III: retroperitoneal yağ dokusundan ayrılamayacak kadar parlak (12,13).

MRG çekimleri, 1.5T *Philips Achieva* marka MR cihazı ile yapıldı. T2\* verileri kalp için T2\* GRE sekansı kardiyak parametreleri (*coil: XL-Torso, technic: single breath hold m-FFE, TR: 16, TE: 50 ms, flip angle: 30, Echos: 6, NSA: 1, FOV: RL: 10 mm, voksel size: 3.1, matrix: 259x259, thicknes: 10 mm, gap 0*), karaciğer ve pankreas için T2\* GRE sekansı parametreleri (*coil: XL-Torso, technic: single breath hold m-FFE, TE: 50 ms, TR: 16 ms, flip angle: 45, Echos: 16, NSA: 1, FOV: RL: 375mm, voksel size: 3.1, matrix: 259x259, thicknes: 7 mm, gap 1*) kullanılarak elde edildi (63). Pankreasın baş ve gövde kısmından, vasküler yapıları içermeyecek ve pankreas kenarlarından uzak olacak şekilde sadece pankreas parankimini içeren, farklı bölgelerden, üç defa T2\* değeri ölçümü yapıldı ve ortalamaları alındı. T2\* değerlerinin analizi, beta talasemi major hastalarında organ spesifik demir yükünü ölçmek için geliştirilmiş olan, *Thalassaemia Tools* software programı ile yapıldı (56).

### 3.4. İstatistiksel Yöntemler

Sürekli değişkenler, ortalama değerleri  $\pm$  standart sapma (SD), kategorik değişkenler yüzde (%) olarak belirlendi.

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği *Kolmogorov-Smirnov testi* ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren verilerin analizi için *Student's t testi* kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 olarak kabul edildi.

Normal dağılım göstermeyen verilerin analizi için *Mann-Whitney U testi* kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 olarak kabul edildi.

Verilerin analizi, bilgisayarda paket istatistik programı kullanılarak yapıldı (*SPSS, versiyon 13.0*).

## 4. BULGULAR

Çalışmaya HEMER'de beta talasemi major tanısı almış, bu merkezde ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'nda takip edilmekte olan 60 hasta (23 kadın, 37 erkek) ve 30 (14 kadın, 16 erkek) kişiden oluşan kontrol grubu, toplam 90 olgu alındı.

Çalışma grubunun, hastalarda yaş ortalaması  $14.85 \pm 4.82$ , yaş aralığı 5 ile 29; kontrol grubunda yaş ortalaması  $16.2 \pm 6.65$ , yaş aralığı 9 ile 29 olarak saptandı. Kontrol ve hasta grubu arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı (hastalar için  $p=0.268$ , kontroller için  $p=0.241$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1 :** Çalışma grubunun yaş dağılımı

	Yaş ort.(yıl)	Min. Yaş(yıl)	Maks. yaş(yıl)	P değeri
Hasta	$14.85 \pm 4.82$	5	29	0.268
Kontrol	$16.2 \pm 6.65$	9	29	0.241

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı (kadınlar için  $p=0.454$ , erkekler için  $p=0.460$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2 :** Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol	Toplam	P değerleri
Kadın	23(%38.3)	14(%46.7)	37(%41.1)	0.454
Erkek	37(%61.7)	16(%53.3)	53(%58.9)	0.460
Toplam	60(%100)	30(%100)	90(%100)	

Kan transfüzyonuna başlama yaşı 6 ay ile 5 yaş arasında, ortalama transfüzyon alma süresi  $13.47 \pm 4.68$  yıl, en az alma süresi 5 yıl, en çok alma süresi 25 yıl olarak tespit edildi.

Ferritin değerleri 1189 ng/dl ile 7500 ng/dl arasında olup ortalamaları  $4115.55 \pm 1645.63$  ng/dl idi.

Hasta ve kontrol grubu arasında OGTT 0.dakika ( $p=0.000$ ) ve OGTT 60. veya 120.dakika ( $p=0.003$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. OGTT 0. dakika ve OGTT 60. veya 120.dakika değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak izlendi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Çalışma grubunun OGTT glukoz değerleri

Hasta	Kontrol			p			
	Min	Maks	Ort ve SD				
OGTT ilk(mg/dl)	65	115	90.03 $\pm 10.46$	70	96	81.27 $\pm 5.87$	<b>0.00</b> <b>0*</b>
OGTT ikinci(mg/dl)	51	171	105.56 $\pm 21.09$	58	175	90.63 $\pm 24.38$	<b>0.00</b> <b>3*</b>

OGTT ilk: OGTT 0.dakika glukoz değeri

OGTT ikinci: OGTT 60. veya 120.dakika glukoz değeri

**Tablo 4.4:** Çalışma grubunun OGTT bozukluğu dağılımı

	Hasta	Kontrol	Toplam
OGTT ilk	1(%1.6)		1(%1.1)
OGTT ikinci	4(%6.6)	1(%3.3)	5(%5.5)
Toplam	5(%8.3)	1(%3.3)	6(%6.6)

Hasta grubunun pankreas ekojenitesi 21 (%35) kişide grade I, 27 (%45) grade II ve 12 (%20) kişide grade III olarak saptandı. Kontrol grubunda pankreas ekojenitesi, 29(%96.7) kişi grade I ve 1(%3.3) kişi grade II olarak izlendi ve grade III ekojenite saptanmadı.

Çalışma grubunun pankreas ekojenitesi, 50 (%55.6) kişide grade I (Resim 4.1), 28 (%31.1) kişide grade II (Resim 4.2) ve 12(%13.3) grade III (Resim 4.3) olarak izlendi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Çalışma grubunun pankreas ekojenitesi açısından dağılımı

	<b>Grade I</b>	<b>Grade II</b>	<b>Grade III</b>
<b>Hasta</b>	21(%23.3)	27(%30.0)	12(%13.3)
<b>Kadın</b>	8(%13.3)	12(%20.0)	3(%5.0)
<b>Erkek</b>	13(%21.7)	15(%25.0)	9(%15.0)
<b>Kontrol</b>	29(%32.2)	1(%1.1)	
<b>Kadın</b>	14(%46.7)		
<b>Erkek</b>	15(%50.0)	1(%3.3)	
<b>Toplam</b>	50(%55.6)	28(%31.1)	12(%13.3)

OGTT bozukluğu hasta grubundan 5 (%8.3) kişide, kontrol grubunda 1 (%1.1) kişide saptandı. Hasta grubunda ekojenite artışı olan hastalardan 4 (%10.2) kişide OGTT bozukluğu izlendi.

Hasta ve kontrol grubunda OGTT bozukluğu ile hiçbir parametre arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.6:** Hasta grubunda ekojeniteye göre OGTT bozukluğu dağılımı

<b>Grade I</b>	<b>Grade II</b>	<b>Grade III</b>
1(%2.5)	2(%5.1)	2(%5.1)

Hasta grubunda pankreas T2\* değeri 55 (%%91.7) kişide 0-20 ms arasında, 5 (%8.3) kişide 21 ms ve üzeri olarak izlendi. Kontrol grubunda pankreas T2\* değeri 23.41-53.13 ms arasında, ortalama  $36.36 \pm 8.01$  ms olarak saptandı ve tüm olgularda normal sınırlarda idi (Resim 4.4). Hasta grubunda pankreas T2\* değeri 0.95-35.79 ms arasında, ortalama  $7.24 \pm 6.95$  ms olarak saptandı (Resim 4.5).



Tablo 4.7: Kontrol grubunda değişkenler arasındaki korelasyon

	Yaş	Cins	VKİ	PE	PT2*	OGTT ilk	OGTT ikinci	Kr T2*
Yaş		.514	.000*	.279	.612	.128	.311	.177
Cins	.514		.730	.359	.968	.379	.369	.968
VKİ	.000*	.730		.231	.700	.004*	.129	.410
PE	.279	.359	.231		.335	.253	.428	.955
PT2*	.612	.968	.700	.335		.848	.932	.223
OGTT ilk	.128	.369	.004*	.428	.932		.327	.059
OGTT ikinci	.311	.369	.129	.428	.932	.327		.632
KrT2*	.177	.968	.410	.955	.223	.059	.632	

VKİ: Vücut kitle indeksi, PE: Pankreas ekojenitesi, PT2\*: Pankreas T2\* değeri

Tablo 4.8.1: Hasta grubunda değişkenler arasındaki korelasyon

	Yaş	Cins	VKİ	PE	PT2*	OGTT ilk	OGTT ikinci	TY	FD
Yaş		.916	.000*	.141	.553	.379	.071	.000*	.273
Cins	.916		.793	.627	.625	.527	.910	.922	.176
VKİ	.000*	.793		.187	.426	.228	.250	.001*	.915
PE	.141	.627	.187		.295	.005*	.032*	.024*	.537
PT2*	.553	.625	.426	.295		.039*	.792	.110	.000*
OGTT ilk	.379	.527	.228	.005*	.039*		.001*	.193	.063
OGTT ikinci	.071	.910	.250	.032*	.792	.001*		.034*	.210
TY	.000*	.922	.001*	.024*	.110*	.193	.034*		.101
FD	.273	.176	.915	.537	.001*	.063	.210	.101	

TY: Trasnfüzyon yılı, FD: Ferritin değeri

**Tablo 4.8.2:** Hasta grubunda değişkenler arasındaki korelasyon

	PT2*	KrT2*	KlpT2*	FD	PE
PT2*		.000*	.003*	.001*	.295
KrT2*	.000*		.004*	.000*	.438
KlpT2*	.003*	.004*		.004*	.053
FD	.001*	.000*	.004*		.466
PE	.295	.438	.053	.466	

KlpT2\*: Kalp T2\* değeri

Hasta grubunda yaş ile transfüzyon sıklığı arasında anlamlı ilişki izlendi. Yaş arttıkça transfüzyon sıklığı artmakta idi ( $p=0.000$ ).

Kontrol grubunda açlık kan şekeri değeri ile vücut kitle indeksi(VKİ) arasında anlamlı ilişki izlendi ( $p=0.004$ ).

Kontrol grubunda, pankreas ekojenitesi, T2\* değeri, OGTT glukoz değerleri, cinsiyet ile hiçbir parametre arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.7).

Hasta grubunda pankreas ekojenitesi ile OGTT 0.dakika ve 60. veya 120. dakika glukoz değerleri, transfüzyon sıklığı ile arasında pozitif korelasyon izlendi ( $p=0.005$ ,  $p=0.032$ ,  $p=0.024$ ).

Pankreas ekojenitesi artmış olan hastalarda OGTT glukoz değerleri anlamlı olarak yüksek idi.

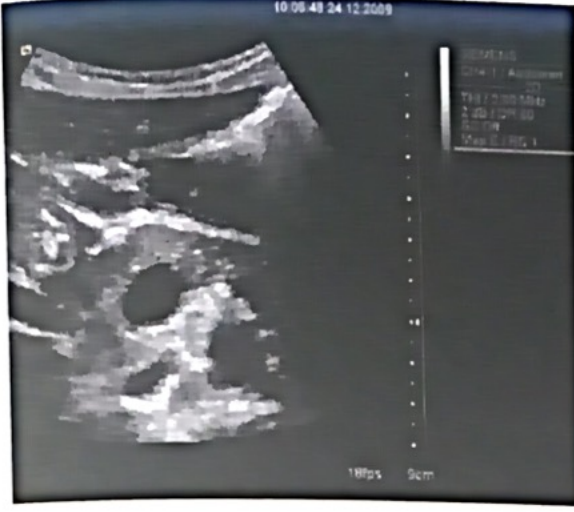
Hasta grubunda pankreas T2\* değeri ile OGTT 0. dakika değerleri ve serum ferritin değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ( $p=0.039$ ,  $p=0.000$ ).

OGTT 0. dakika glukoz değeri ile 60. veya 120. dakika glukoz değerleri pozitif korelasyon izlendi ( $p=0.001$ ). OGTT 60. veya 120. dakika glukoz değerleri ile OGTT 0. dakika değeri ve transfüzyon sıklığı arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.034$ ). OGTT 60. veya 120. dakika değerleri arttıkça OGTT 0.dakika değerleri de artmaktadır. Transfüzyon sıklığı arttıkça OGTT 60. veya 120. dakika değerleri yükselmektedir (Tablo 4.8.1).

Hasta grubunda pankreas T2\* değeri ile karaciğer T2\* değeri ve kalp T2\* değeri arasında anlamlı ilişki izlendi ( $p=0.000$ ,  $p=0.003$ ) (Tablo 4.8.2).

## 4.2. Olgu Örnekleri

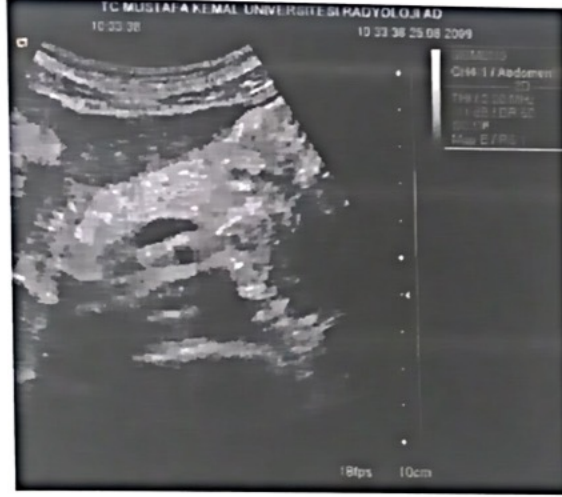
Resim 4.1: Grade I ekojenite artışı



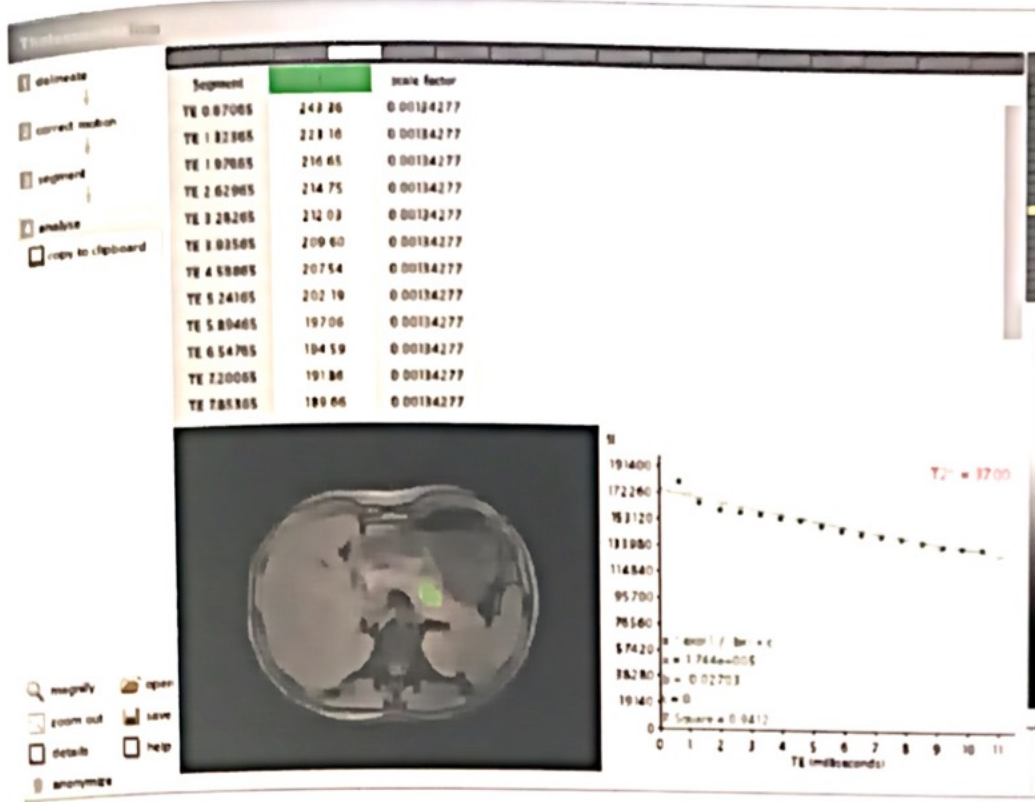
Resim 4.2: Grade II ekojenite artışı



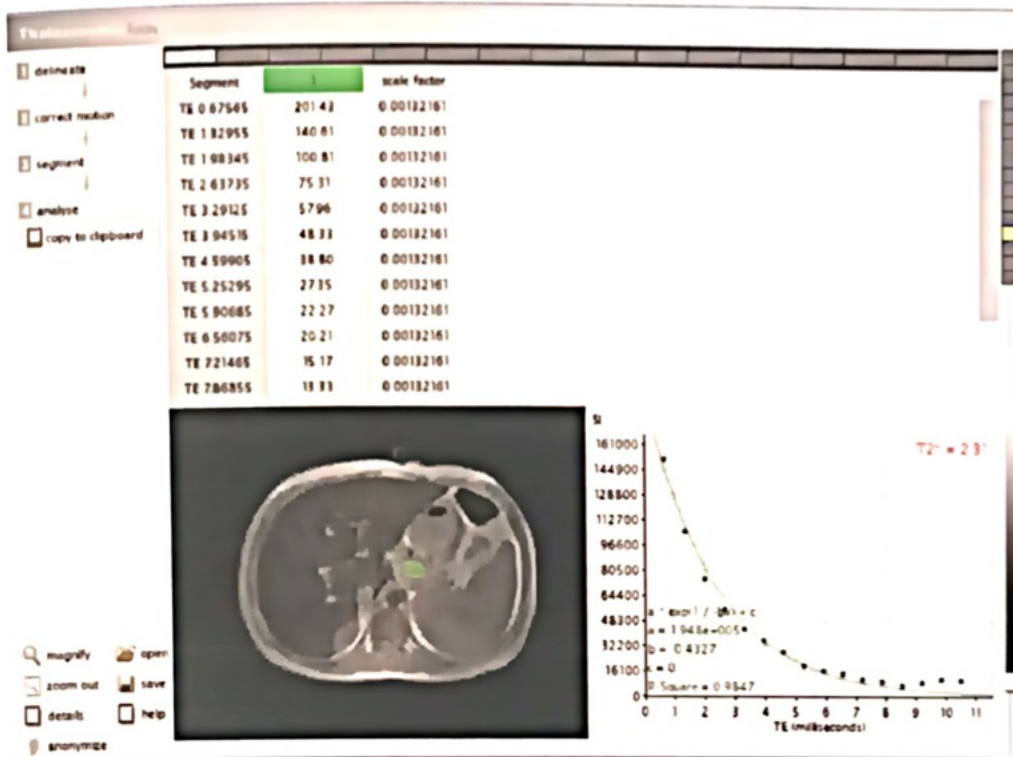
Resim 4.3: Grade III ekojenite artışı



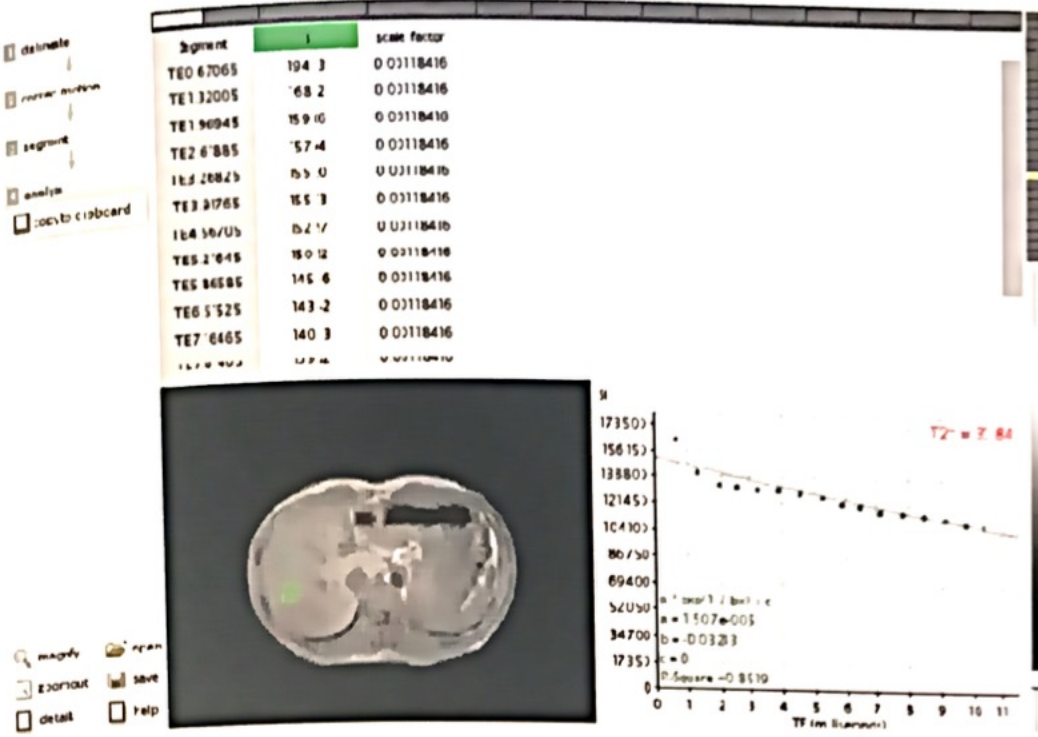
Resim 4.4: Normal değerde P T2\* ölçümü, ölçüm yeri ve grafiği



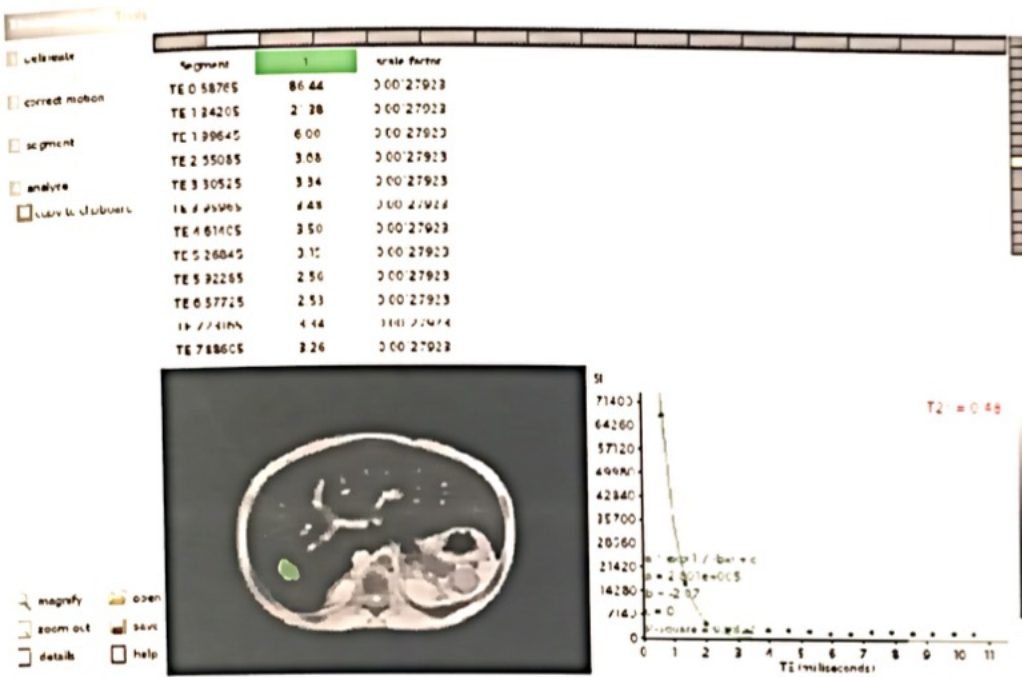
Resim 4.5: Düşük P T2\* değeri, ölçüm yeri ve grafiği



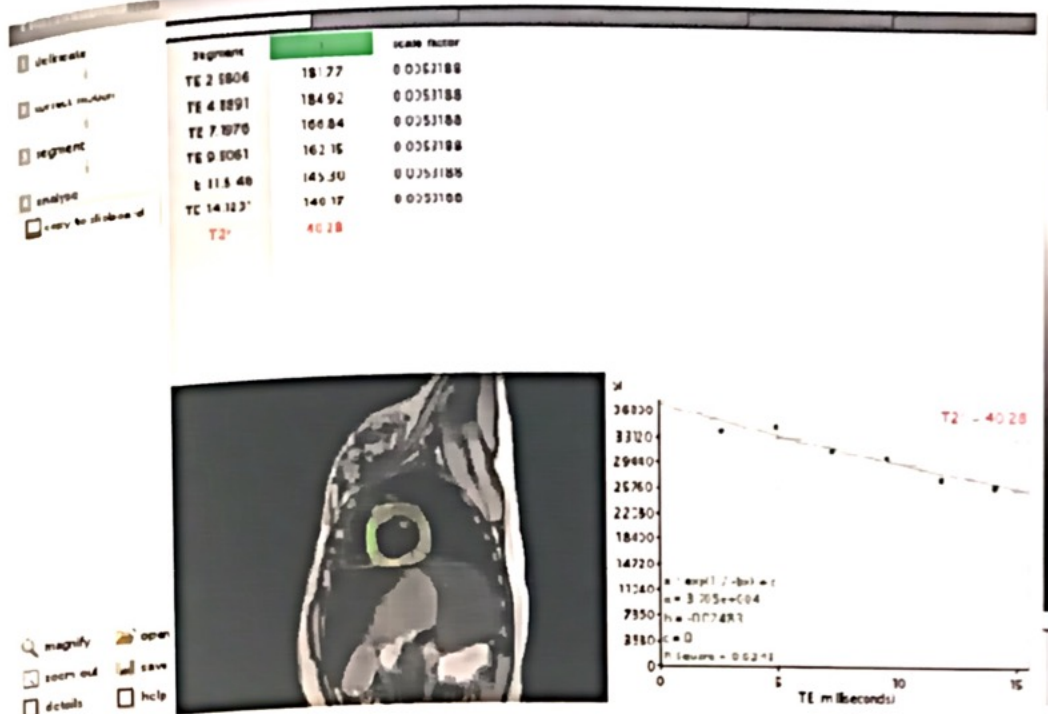
Resim 4.6: Normal değerde KrT2\* ölçümü, ölçüm yeri ve grafiği



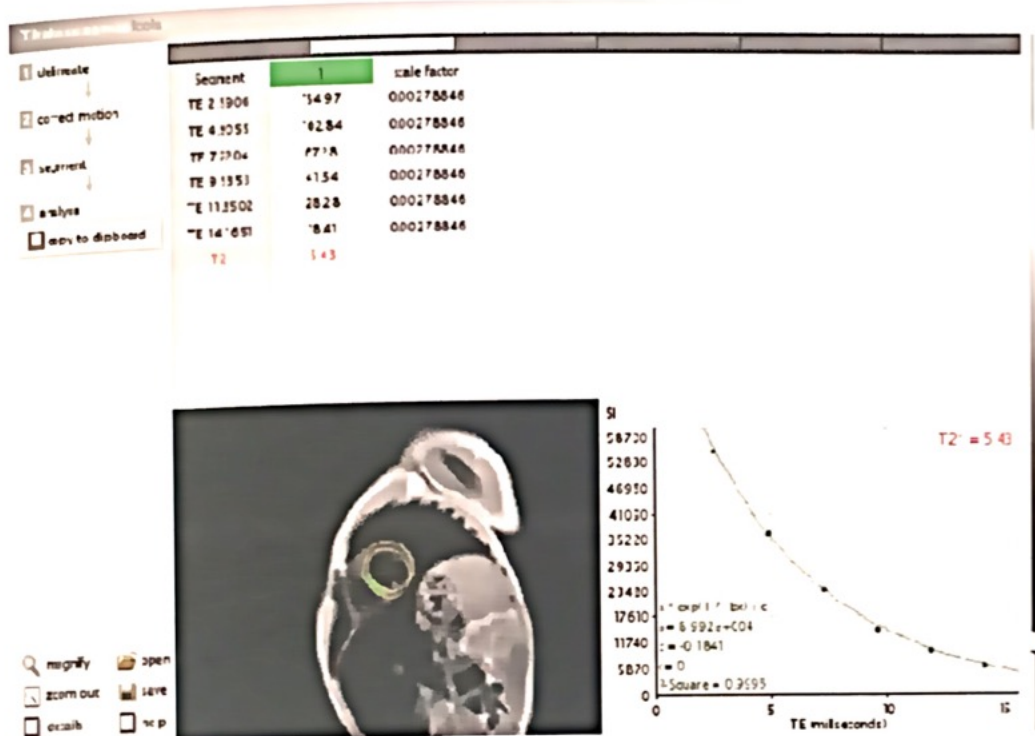
Resim 4.7: Düşük KrT2\* değeri, ölçüm yeri ve grafiği



Resim 4.8: Normal değerde K1pT2\* ölçümü, ölçüm yeri ve grafiği



Resim 4.9: Düşük K1pT2\* değeri, ölçüm yeri ve grafiği



## 5. TARTIŞMA

Beta talasemi major, hemoglobinin beta zincirinde defektif yapım sonucu meydana gelen inefektif eritropoezle karakterize bir herediter hemolitik anemidir (127,163). Düzenli kan transfüzyonu, talasemi gibi refrakter anemilerde temel tedavi yaklaşımıdır. Kan transfüzyonları ve gastrointestinal sistemden artmış demir emilimi sonucu demir vücutta birikmeye başlamaktadır. Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıkıldığı zaman, öncelikle dalak, retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin organlarda ve miyokard olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi olmaktadır (3,4,5). Demir biriktiği dokuda serbest oksijen radikallerinin oluşmasını tetikler. Oksijen radikalleri proteinlerin denatürasyonuna ve membran hasarına neden olur. Sonuçta oluşan doku hasarı hastalarda morbidite ve mortalitenin sebebidir (6). Şelasyon tedavisi komplikasyonların azaltılması açısından hayat kurtarıcıdır. Şelasyon tedavisi uygulanmayan hastalar yaşamlarının ikinci dekadında kardiyak ve endokrin komplikasyonlardan dolayı hayatlarını kaybederler (163). Bu nedenle vücut demir yükünün doğru değerlendirilmesi şelasyon tedavisinin yönetimi açısından oldukça önemlidir (72).

Demir yükü takibi için rutin uygulamada en sık kullanılan yöntem serum ferritin ölçümüdür ve vücut demir havuzunun yaklaşık %1'ini yansıtır. Ancak ferritin bir akut faz proteini olduğu için; kronik enflamasyon, infeksiyon hastalıkları, hematolojik ve diğer maligniteler, karaciğer disfonksiyonu gibi durumlarda ve düşük askorbik asit düzeylerinde seviyesi arttığından dolayı demir yükünü göstermede kısıtlılıkları bulunmaktadır (8-11).

Karaciğer biyopsisi vücut demir yükü tayini için gold standart olarak kabul edilmektedir (12-17). Bununla birlikte artmış demir yükü organ spesifik olabilmektedir. Bunun muhtemel nedeni ekstrahepatik dokuların demir alma ve temizleme mekanizmalarının karaciğerden farklı olması, bu dokuların dolaşımdaki transferine bağlı olmayan demire selektif afiniteleri olmalarından dolayı olduğu düşünülmektedir (113,120). Karaciğer biyopsisinin diğer bir dezavantajı invaziv ve pahalı bir yöntem olmasıdır (15-17).

Son yıllarda MRG, sensitif, tekrarlanabilir, ulaşılabilir ve birçok organı aynı seansta görüntüleyebilmesi nedeniyle vücut demir yükünü göstermede non-invaziv bir yöntem olarak kabul edilmektedir (18,20-22,115).

Literatürde MRG ile yapılan çalışmalarda serum ferritin değerleri ile KC, kalp ve pankreasta demir birikimini gösteren T2 relaksasyon zamanları arasında farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Serum ferritin değeri ile MRG'de kalp, karaciğer ve pankreasta demir birikimi açısından bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanırken diğerlerinde saptanamamıştır (23,26,28,113,125,145,164,165). Farklılığın nedeni yaş ve tranfüzyon sıklığına bağlı olarak organlarda farklı hasarlanma derecesinin olması, ferritinin farklı formlarının bulunması ve relaksasyon sürelerine farklı etkilerinin bulunması, MRG'de kullanılan ölçüm yöntemlerinin farklılığına bağlanmıştır. Bu çalışmada ferritin değerleri ile kalp, karaciğer ve pankreas T2\* değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Olgularımızın daha genç yaşta olması ve MRG'de ölçümün oranlama yerine "*Thalassaemia Tools*" gibi daha objektif bir yöntemin kullanılması bu ilişkiyi açıklayabilir.

Karaciğer biyopsisi ile karaciğer T2\* değeri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmada, biyopsi ile elde edilen demir yükü ile T2\* değeri arasında anlamlı ilişki olduğu ve sonuçta karaciğer biyopsisi yerine MRG ile karaciğerdeki demir monitorizasyonunun noninvaziv bir şekilde gösterilebileceği bildirilmiştir. Ancak karaciğer MRG T2\* bulgularının, kardiyak yetmezlik ve endokrin disfonksiyonu öngörmede kullanılabilir bir veri olup olmadığına dair çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (13,14,23,113,145,167). Bunun muhtemel nedenleri: demir yükünün organ spesifik olabileceği, ekstrahepatik dokuların demir alma ve temizleme mekanizmalarının karaciğerden farklı olması, bu dokuların dolaşımdaki transferrine bağlı olmayan demire selektif afiniteleri olmalarıdır (113,120).

Bu çalışmada karaciğer T2\* değeri ile kardiyak ve pankreas T2\* değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Çalışmamızda yaş grubunun literatürlerle karşılaştırıldığında daha genç olması, transfüzyon sıklığı, şelasyon tedavisinin şekli, hastalığın ciddiyeti ve komplikasyonları, MRG'de kullanılan ölçüm yöntemi, tranfüzyon alımı ile MRG çekim süresi arasındaki süre gibi faktörler T2\* değerleri üzerine etkili olabilir.



Talasemi majörlü hastalarda mortalitenin en önemli nedeni kardiyak demir birikimine bağlı kalp yetmezliği olduğundan MRG ile yapılan birçok çalışma kalp üzerine odaklanmıştır. Çalışmaların ortak sonucu olarak; demir paramanyetik etkisi ile relaksasyon zamanlarında kısalmaya neden olmaktadır ve özellikle T2\* değeri azaldıkça kardiyak fonksiyonlar bozulmaktadır (5,12,14,18,19,21,22,113,114,118).

Kronik demir yükü kardiyak problemler yanısıra endokrin disfonksiyona neden olmaktadır (127). Hipogonadizmden sonra DM, beta talasemi major hastalarında ikinci sıklıkta ortaya çıkan endokrin komplikasyondur (24,32,83-85,126,135,151). DM, pankreasın endokrin hücrelerinin büyük bölümünü temsil eden adacık hücrelerinde demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliği sonucu gelişmektedir. Ancak periferik insülin direncinin varlığı, karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı insülin klirensinin azalması ve bazı ilaçlar da DM'a yol açabilmektedir (23,24). Modern tedaviyle yaşamın daha uzun sürmesi endokrin fonksiyon bozukluğunun önemini arttırmıştır (80).

Yapılan çalışmalarda beta talasemi majorde DM sıklığı %2-24 ve bozulmuş glukoz toleransının sıklığı ise %4-24 olarak bildirilmektedir (84,85). Bizim çalışmamızda bozulmuş glukoz toleransı sıklığı hastalarda %8.3, kontrollerde % 3.3 saptanmış olup istatistiksel fark yakalanamamıştır. Bu durum olgularımızın yaş dağılımının daha küçük olmasına bağlanabilir. Literatürde, veriler arasında değişkenlik olmasının nedenleri olarak; yaş, değişen transfüzyon miktarı, şelasyon tedavisine uyum, hastalığın ciddiyeti ve hastalığın komplikasyonları olabileceği bildirilmiştir (134,135). OGTT bozukluğu ve DM, beta talasemi majorde daha sık ikinci dekattan sonra ortaya çıkan endokrin bozukluk olarak bildirilmektedir (84,165,166). Bu çalışmada da: glukoz tolerans bozukluğundan ziyade, hasta ve kontrol grubunun açlık kan glukozu ve ikinci ölçüm glukoz değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda her iki ölçüm değeri de anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu da bize OGTT bozukluğu ortaya çıkmadan kan şekeri değerlerinin etkilendiğini düşündürmektedir. Bu verilerden yola çıkarak; hastalara rutin kan şekeri takibi ve takip sonuçları arasındaki farklılığın göz önünde bulundurulmasının önemli olduğu söylenebilir.

Literatürde, beta talasemi major hastalarında MRG çalışmaları %75-100 oranında pankreasta demir birikimi izlendiğini bildirmiştir (26-28,161,162). Bizim

çalışmamızda, hasta grubunda pankreas T2\* değeri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olarak saptandı. Sonucumuz literatürdeki yayınlarla uyumlu idi (26,161,162). Au ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; T2\* değerinde yaşla birlikte düşme olduğu, anormal T2\* değerinin beta hücre rezervinin azalmasının göstergesi olduğu rapor edilmiştir (26). Papakonstantinou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; pankreasta in faz ve out faz görüntülerde %20'nin üzerindeki sinyal kaybı pankreasta yağ replasmanı olarak kabul edilmiştir. Hastaların % 45'inin pankreaslarının yağ replasmanı gösterdiği rapor edilmiş ve OGTT'si normal olanlara göre DM'lu hastalarda pankreasta istatistiksel olarak anlamlı yağ birikimi olduğu vurgulanmıştır (27). Midiri ve ark.'nın yaptığı çalışmada; başlangıç dönemlerinde, T1A SE ve T2A FSE sekanslarında demir birikimine bağlı pankreasın hipointens olarak izlendiği, süreç devam ettikçe tüm sekanslarda kalıcı hiperintens görünümün meydana geldiği bildirilmiştir. Bu hiperintensite artışının pankreas hücrelerinde demirin sitotoksik etkisine bağlı hücre ölümü ve ölen hücrelerin yerini inert adipoz dokunun almasına bağlı olabileceği bildirilmiş ve egzokrin disfonksiyonun pankreasta yağlanma arttıkça daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (26). Yapılan diğer çalışmalarda da pankreasta demir birikimine bağlı T2\* değerlerinde anlamlı düşüklük olduğu, ancak DM ve egzokrin disfonksiyon geliştiğinde demirin sitotoksik etkisi nedeniyle hücre ölümüne yol açtığı ve pankreasta yağ replasmanına sekonder, T2 relaksasyon değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir (28,162). Bu çalışmada, OGTT bozukluğu çok az olguda izlenmekle birlikte T2\* ile arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Bu da OGTT bozukluğu gelişen olgularda pankreasta yağlanma olasılığını düşündürmektedir. Ancak açlık kan şekeri ile T2\* düşüklüğü arasında anlamlı negatif ilişki saptandı. Kontrol grubunda ise herhangi bir ilişki izlenmedi. Bu da OGTT bozukluğu ve DM gelişmeden önce pankreasta öncelikle demir birikimini düşündürmektedir.

Beta talasemi majorde pankreastaki demir birikimi ve fonksiyonları ile ilgili MRG çalışmaları yanında çok az sayıda USG' deki anormallikler ile bunların endokrin ve egzokrin fonksiyonları ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (29-31). Gullo ve ark. pankreatik ekojenite artımını %85 oranında bildirmiş ve ekojenite artımı ile egzokrin disfonksiyon arasında anlamlı ilişki saptamıştır (31). Theochari ve ark.'nın çalışmasında ise pankreasta ekojenite artışı %76.5 olarak izlenmiş olup

ekojenite artımı olan hastalarda OGTT bozukluğu %77 olarak bildirilmiştir. Ekojenite artışı ile bezin fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı ilişki olduğu ve artmış DM riskini öngörmesi açısından tarama yöntemi olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir (29). Çalışmamızda ekojenite artışı % 65 olarak izlenmiş olup hasta grubunda ekojenite artımı olanlarda OGTT bozukluğu %10.2 oranında saptanmıştır. Ekojenite artımı ve OGTT bozukluğu ile T2\* değeri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu da ekojenite artımının demir birikiminden ziyade pankreastaki yağ replasmanına bağlı olabileceği fikrini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda pankreas ekojenite artışı ile kan şekeri değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur. MRG ile korele edildiğinde; kan şekeri ile T2\* değerleri arasında anlamlı negatif ilişki izlenmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan önemli olanları histopatolojik korelasyonun olmaması ve pankreastaki yağlanmanın değerlendirilmemesidir. Ayrıca OGTT bozukluğu olan hasta sayısının az olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Bu çalışmada, talasemi majorlu hastalarda pankreastaki değişiklikleri değerlendirmede USG ve MRG birlikte kullanılmıştır. Hasta grubunda, pankreas ekojenitesi ile kan şekeri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Bu da erken dönemde glukoz metabolizmasını ön görmesi açısından USG'nin tarama yöntemi olarak kullanılabilceğini fikrini desteklemektedir.

Her iki modalitenin karşılaştırılmasında USG'de ekojenite artışı ve T2\* değerleri ile kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Her iki modalitenin de glukoz metabolizmasının takibinde kullanılabilceğini ortaya koymaktadır.

Pankreas, karaciğer, kalp T2\* değeri arasında korelasyon gözlenmiştir. Bu da erken dönemde uygun şelasyon tedavisinin her üç organın fonksiyonunun korunması açısından önemli olduğunu vurgulamaktadır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1) Glukoz metabolizmasını göstermesi açısından; USG ve MRG beta talasemi major hastalarında takip yöntemi olarak kullanılabilir.
- 2) Pankreastaki ekojenite artımının yağlanma ve demir birikimi ile olan ilişkisi ileride yapılacak olan histopatolojik çalışmalarla ortaya konabilir.
- 3) Talasemi major hastalarında kan şekeri değerleri takip edilmelidir.
- 4) Pankreas T2\* değerleri kalp ve karaciğer T2\* değerleri ile korelasyon göstermektedir.
- 5) Pankreastaki radyolojik bulgularla glukoz metabolizması arasındaki ilişkinin daha doğru bir şekilde ortaya konulabilmesi için hastaların takip edilerek değişikliklerin izlenmesi önerilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ, Clegg JB, Na-Nakorn S. The pattern of disordered haemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous b-thalassemia. *Br J Haematol* 1969; 16:251-267.
2. Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr* 2007; 74 (8): 759-764.
3. Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19: 7-12.
4. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 40-61.
5. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 242-250.
6. Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of the thalassemias. *Annu Rev Med* 2005; 56:157-71.
7. Britton RS, Leicester KL, Bacon BR. Iron toxicity and chelation therapy. *Int J Hematol* 2002; 76(3):219-28.
8. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89 (3): 739-761.
9. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998; 83 (5): 447-455.
10. Porter JB, Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15 (2): 329-368.
11. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124 (4): 697-711.
12. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:183-190.
13. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343:327-331.
14. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110:971-977.

15. Imond MJ, Bronner MP, Carlson TH, et al. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem* 1999; 45:340–346.
16. Crisponi G, Ambu R, Cristiani F, et al. Does iron concentration in a liver needle biopsy accurately reflect hepatic iron burden in beta-thalassemia? *Clin Chem* 2000; 46:1185–1188.
17. Butensky E, Fischer R, Hudes M, et al. Variability in hepatic iron concentration in percutaneous needle biopsy specimens from patients with transfusional hemosiderosis. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:146–152.
18. Westwood MA, Anderson LJ, Firmin DN, et al. Interscanner reproducibility of cardiovascular magnetic resonance T2\* measurements of tissue iron in thalassemia. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18:616–620.
19. Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, et al. A single breath-hold multiecho T2\* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18:33–39.
20. Tanner MA, He T, Westwood MA, et al. Multicenter validation of the transferability of the magnetic resonance T2\* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica* 2006; 91:1388–1391.
21. Jensen, P.D., Jensen, F.T., Christensen, T. & Ellegaard, J. Noninvasive assessment of tissue iron overload in the liver by magnetic resonance imaging. *British Journal of Haematology* 1994; 87, 171–184.
22. Wood JC, Tyszka JM, Ghugre N, et al. Myocardial iron loading in transfusion dependent thalassemia and sickle-cell disease. *Blood* 2004; 103:1934–1936.
23. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol* 2004; 126:736–742.
24. Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tonz O, Zurbrugg RP. Increased risk of diabetes mellitus in beta- thalassemia major due to iron overload. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34(3):197-207.
25. Pollack MS, Levine LS, Oberfield SE, Markenson AL. HLA-A, B, C, and DR antigen frequencies in relation to development of diabetes and variations in white cell antibody formation in highly transfused thalassemia patients. *Transfusion* 1982; 22(4):279-82.

26. Au W-Y, Lam WW-M, Chu W, Tam S, Wong W-K, Liang R, Ha S-Y. A T2\* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica* 2008; 93:(1)116-119.
27. Papakonstantinou O., Maris T., Gourtsoyiannis N. The pancreas in  $\beta$ -thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances *Eur Radiol* 2007 ; 17: 1535-1543.
28. Midiri M, Lo Casto A, Sparacia G, D'Angelo P, Malizia R, Finazzo M, Montalto G, Solbiati L, Lagalla R, De Maria M. MR imaging of pancreatic changes in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major. *AJR Am J Roentgenol.* 1999; 173(1):187-92.
29. Theochari M, Ioannidou D, Nounopoulos H, Bouloukos A, . Ultrasonography of the pancreas, as a function index, in children with beta-thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 ;13(3):303-6.
30. Erttmann R, Hausdorf G, Landbeck G. Pancreatic sonography in thalassemia major. *Klin Padiatr* 1983; 195(2):97-9.
31. Gullo L, Corcioni E, Brancati C, Bria M, Pezzilli R, Sprovieri O. Morphologic and functional evaluation of the exocrine pancreas in beta-thalassemia major. *Pancreas* 1993;8:176-180.
32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-419.
33. Dawson B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. 3rd ed. New York: Lange Medical Books-McGraw-Hill; 2001.
34. Schianca GPC, Rossi A, Sainaghi PP, Maduli E, Bartoli E. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance. Importance of insulin secretion and resistance. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1333-1337.
35. Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F.: *Principles of Molecular Disease Lessons from the Hemoglobinopathies*; Edited by: W.B.Saunders Company: Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Philadelphia 2001; 181-201.
36. Atweh, G.F., Benz, E.J.: *Hemoglobinopathies*. Edited by: Humes H.D., Dupont H.L., Gardner L.B.: *Kelley's Textbook of Internal Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 1741-1746.

37. Renkli Genetik Atlası. Lüleci G., Sakızlı M., Alper Ö.: 1 ed. İstanbul: 2000 160-280
38. Burtis C.A., Ashwood E.R.: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Edited by: Burtis C.A., Ashwood E.R.: Biochemical Aspects of Hematoloji. Philadelphia 1996; 700-730.
39. Murray R.K., Mayes P.A., Granner D.K., Rodwell W.V.: Harper'ın Biyokimyası. Edited by: Menteş G., Ersöz B.: Proteinler: Miyoglobin ve Hemoglobin. İstanbul: 1993; 60-73.
40. Weatherall D.J.: Disorders of Globin Synthesis: The Thalassemias. Edited by: Litchman M.A., Beutler E., Kipps T.J., Seligsohn U., Kaushansky K., Prchal J.T.: Williams Hematoloji. U.S.A: McGraw-Hill, 2006; 633-641.
41. Hoffbrand A.V., Pettit J.E.: Genetic Defects of Haemoglobin. Edited By: Oxford Blackwell Scientific Publications: Essential Heamaetology. London: 1985; 94-120.
42. Çürük M.A.: Hemoglobinopatilerde Tarama ve Tanı Yöntemleri Neler Olmalı? Edited by: Canatan D., Aydınok Y.: 3.Uluslar arası Talasemi Yaz Okulu & Avrupa Transfüzyon Tıbbi Okulu. İstanbul: 2004; 157-168.
43. Williams TN, Maitland K, Bennett S, Ganczakowski M, Peto TE, Newbold CI, Bowden DK, Weatherall DJ, Clegg JB. High incidence of malaria in alpha-thalassaemic children. Nature 1996; 383:522-5.
44. Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Sted 2004; 13(2):58-9.
45. Aksoy M. Thalassaemia minor with large amount of fetal haemoglobin: Report of four cases. Acta haematologica 1959; 22: 188-93.
46. Aksoy M. The History of Thalassaemia in Turkey. Turkish J Pediatr 1991; 33:195-7.
47. Çavdar A, Arcasoy A. The incidence of Thalassamia and abnormal hemoglobin in Turkey. Acta Haematolog 1971; 45:312-8.
48. Dinsol G, Aksoy M, Erdem S. Thalassaemia with increased HbA2 in Turkey: study in heterozygotes. Human heredity 1979; 29:272-8.
49. Koçak R, Alparslan ZN, Agridag G, Baslomiski F, Aksungur PD. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassaemia in the South of Turkey. European J Epidemiol 1985; 11:181-4.



50. Ankara Üniversitesi Pediatrik Moleküler Patoloji ve Genetik. Talassemi Sendromları. 2003.
51. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Williams Wilkins, 1999; 1405-1448.
52. Gümrük F. Hemoglobin ve hemoglobinopatiler. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003; 1843-1854.
53. Yıldız S, Atalay A, Bağcı H, Atalay EÖ. Beta-thalassemia mutations in Denizli province of Turkey. Turk J Haematol 2005; 22: 19-23.
54. Weatherall DJ, Clegg JB.: The Thalassemia Syndromes. 4th Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 2001; 237-286.
55. Barnes MG, Komarmy L, Novack AH. A comprehensive screening program for hemoglobinopathies. JAMA 1972; 219(6):701-5.
56. Cohen A. Management of iron overload in the pediatric patient. Hematol Oncol Clin North Am 1987;1(3):521-44.
57. Orkin SH. Forward" and "reverse" genetics of inherited human disorders: the thalassemia syndromes and chronic granulomatous disease. Harvey Lect 1987-1988; 83:57-76.
58. Benz EJ Jr. The thalassemia syndromes: lessons from molecular medicines index case. Trans Am Clin Climatol Assoc 1996; 107:20-36.
59. Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. Baillieres Clin Haematol 1998 ;11(1):127-46.
60. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. Blood 1997; 89 (1): 1-25.
61. Knisely AS. Iron and pediatric liver disease. Semin Liver Dis 1994; 14 (3): 229-235.
62. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2005; 202 (2): 199-211.
63. Bacon BR, Britton RS. Hepatic injury in chronic iron overload: Role of lipide peroxidation. Chem Biol Interact 1989; 70(3-4): 183-226.

64. Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr* 2007; 74 (8): 759-764.
65. Rebutta P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. Cooley care Programme. *Lancet* 1991; 337 (8736): 277-280.
66. Gabutti V. Current therapy for thalassemia in Italy. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 612: 268-274.
67. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 1995; 32 (4): 262-268
68. Pootrakul P, Kitcharoen K, Yansukon P, et al. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 1988; 71 (4): 1124-1129.
69. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993; 1: 118-126.
70. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88(1):7-15.
71. Kukreja RC, Hess ML. The oxygen free radical system: from equations through membrane-protein interactions to cardiovascular injury and protection *Cardiovasc Res* 1992; 26(7):641-55.
72. Borgna-Pignatti C, Zurlo MG, DeStefano P, DiGregorio F, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, Burattini MG, Terzoli S, Masera G. Survival in thalassemia with conventional treatment. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:27-33.
73. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The thalassaemias. In *The Thalassaemia Syndromes* 4th edition. Weatherall DJ and Clegg JB (eds) Blackwell Science Ltd, 2001 Oxford. 287-356.
74. Sonakul D, Thakerngpol K, Pacharee P. Cardiac pathology in 76 thalassemic patients. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988; 23(5B):177-91.
75. Cooley TB, Witwer & P Lee. Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. *Am J Dis Child* 1927; 34:347-63.
76. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3:975-7.
77. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassaemia major. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:77-83.

78. Canale VC, Steinherz P, New M, Erlandson M. Endocrine function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232(0):333-45.
79. McIntosh N. Endocrinopathy in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51(3):195-201.
80. Beris P. Introduction: management of thalassemia. *Semin Hematol* 1995; 32(4):243.
81. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(2):357-61.
82. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, Kantar M, Cetingul N. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48(1):50-4.
83. Wonke B, Hanslip JJ. Glucose intolerance and diabetes in thalassemia major. In: Ando S, Brancati C, Endocrine Disorders in Thalassemia. Springer-Verlag, New York 1995; 65-7.
84. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, Cucinotta D, De Luca F. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3:863-6.
85. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Disease: Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42:581-6.
86. Magro S, Puzzonio P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Sanctis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84(2):72-6.
87. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3:975-7.
88. Nienhuis AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company 1987: 699-778.
89. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89 (3): 739-761.

90. Jensen PD, Jensen JT, Christensen T. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with desferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003; 101:4632-4639.
91. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343 (5): 327-331.
92. Overmoyer BA, McLaren CE, Brittenham GM. Uniformity of liver density and nonheme (storage) iron distribution. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111 (6): 549- 554.
93. Olynk JK, O'Neil R, Britton RS, Bacon BR. Determination of hepatic iron concentration in fresh and parafin-embedded tissue: diagnostic implications. *Gastroenterology* 1994; 106(3): 674-677.
94. Olivieri NF, Nathan DG, MacMilan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331 (9): 574-578.
95. Sheth S. SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. *Pediatr Radiol* 2003; 33 (6): 373-377.
96. Tuncel E. Klinik Radyoloji. İkinci baskı. Bursa: 2007; Sayfa; 794.
97. Kaya T. Kas İskelet-Yumuşak Doku Radyolojisi. Kan Hastalıkları. Ankara: 2008; 593-595.
98. Seçil M. Temel Ultrasonografi ve Doppler. İzmir. D.E.U. 2008.
99. Kalayci AG, Albayrak D, Günes M, Incesu L, Ağaç R. The incidence of gallbladder stones and gallbladder function in beta-thalassemic children. *Acta Radiol* 1999; 40: 440-3.
100. Senaati S, Gumruk FU, Delbakhsh P, Balkanci F, Altay C. Gallbladder pathology in pediatric beta-thalassemi patients. A prospective ultrasonographic study. *Pediatr Radiol* 1993; 23:357-9.
101. Danza FM, Falappa P, Leong G. Extramedullary hematopoiesis. *AJR* 1982; 139:836-7.
102. Warshauer DM, Schiebler ML. Intrahepatic extramedullary hematopoiesis: MR, CT and sonographic appearance. *JCAT* 1991; 15:683-5.
103. Wong Y, Chen F, Tai KS. Imaging features of focal intrahepatic extramedullary haematopoiesis. *The British Journal of Radiology*. 1999; 72: 906-10.

104. Papadaki MG, Kattamis AC, Papadaki IG, Menegas DG, Georgakopoulou TP, Mavrommati-Metaxotou A, Kattamis CA. Abdominal ultrasonographic findings in patients with sickle-cell anaemia and thalassaemia intermedia. *Pediatr Radiol* 2003; 33:215-21.
105. Al-Hawsawi ZM, Haouimi AS, Hassan RA. Portal vein thrombosis after splenectomy for betathalassemia major. *Saudi MedJ* 2004; 25:225-8.
106. Fujita F, Lyass S, Otsuka K, Giordano L, Rosenbaum DL, Khalili TM, Phillips H. Portal vein thrombosis following splenectomy: identification of risk factors. *Am Surg* 2003; 69:951-6.
107. Long JA, Doppman JL, Nienhus AW, Mills SR. Computed tomographic analysis of beta-thalassemic syndromes with hemochromatosis: pathologic findings with clinical and laboratory correlations. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4:159-165.
108. Kaya T. Kas İskelet-Yumuşak Doku Radyolojisi. *Kan Hastalıkları*. Ankara: 2008; 29.
109. Temel Radyoloji.(2007). Chen MY, Pope LT, Ott DJ. Çeviri editörü: Tunacı A. Sayfa: 9.
110. Tuncel E. Klinik Radyoloji. İkinci baskı. Bursa: 2007; sayfa 109-112.
111. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:386-395.
112. Ghugre NR, Coates TD, Nelson MD, Wood JC. Mechanisms of tissue-iron relaxivity: nuclear magnetic resonance studies of human liver biopsy specimens. *Magn Reson Med* 2005; 54:1185-1193.
113. Anderson LJ, Holden S, Davies B, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2171-2179.
114. Mark Westwood, MBBS,1\* Lisa J. Anderson, and Dudley J. Pennell, MD1 A Single Breath-Hold Multiecho T2\* Cardiovascular Magnetic Resonance Technique for Diagnosis of Myocardial Iron Overload *Journal of Magn Reson Imaging* : 2003; 18:33-39.
115. Westwood MA, Anderson LJ, Firmin DN, et al. Interscanner reproducibility of cardiovascular magnetic resonance T2 measurements of tissue iron in thalassemia. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18:616-620.

16. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, et al. Cardiac iron determines cardiac T2\*, T2, and T1 in the gerbil model of iron cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 112:535-43.
17. Raman SV, Winner MW 3rd, Tran T, Velayutham M., In vivo atherosclerotic plaque characterization using magnetic susceptibility distinguishes symptom-producing plaques. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1(1):49-57.
118. Dudley J, Pennell, MD, FRCP, FACC, FESC., T2\* Magnetic Resonance: Iron and Gold. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1:579-581.
119. Fischer R, Harmatz PR. Non-invasive assessment of tissue iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:215-21.
120. Aessopos A, Fragodimitri C, Karabatsos F, . Cardiac magnetic resonance imaging R2\* assessments and analysis of historical parameters in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Haematologica*. 2007; 92(1):131-2.
121. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363 (9406): 357-362.
122. Chezmar JL, Nelson RC, Malko JA, Bernardino ME. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification by noninvasive imaging. *Gastrointest Radiol* 1990; 15 (1): 27-31.
123. Sanctis VD, Zurlo MG, Senesi E. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Archives of Disease in Childhood*. 1988, 63; 58-62.
124. Athanasios MD, Afroditi MD. Correlative Study of Iron Accumulation in Liver, Myocardium, and Pituitary Assessed With MRI in Young Thalassaemic Patients *Journal of Pediatric Hematology* 2006; 28(5): 311-315.
125. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassaemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol* (2007) 17: 3025-3030.
126. Tiosano D, Hochberg Z. Endocrine complications of thalassemia. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:716-723.
127. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353:1135-1146.

128. Levin TL, Sheth SS, Ruzal-Shapiro C, Abramson S, Piomelli S, Berdon WE. MRI marrow observations in thalassemia: the effects of the primary disease, transfusional therapy, and chelation. *Pediatr Radiol* 1995; 25:607-613.
129. Brasch RC, Wesbey GE, Gooding CA, Koerper MA. Magnetic resonance imaging of transfusional hemosiderosis complicating thalassemia major. *Radiology*. 1984; 150:767-771.
130. Kaneko K, Humbert JH, Kogutt MS, Robinson AE. Iron deposition in cranial bone marrow with sickle cell disease: MR assessment using a fat suppression technique. *Pediatr Radiol*. 1993; 23:435-438
131. Levin TL, Sheth SS, Hurllet A, Comerci SC, Ruzal-Shapiro C, Piomelli S, Berdon WE. MR marrow signs of iron overload in transfusion-dependent patients with sickle cell disease. *Pediatr Radiol*. 1995; 25:614-619.
132. Eleni E, Drakonaki G, Papadakis M. Bone marrow changes in beta thalassemia major: quantitative MR imaging findings and correlation with iron stores. *Eur Radiol* 2007; 17: 2079-2087.
133. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark O. H. editor. *Textbook of endocrine Surgery*. Philadelphia: Saunders 1997; 549-555.
134. Capra L, Atti G, De Sanctis V, Candini G. Glucose tolerance and chelation therapy in patients with thalassaemia major. *Haematologica* 1983; 68(1):63-8.
135. De Sanctis V, D'Ascalà G, Wonke B. Long-term follow-up study on the development of diabetes mellitus in optimally treated thalassemia patients. In: Sirchia G, Zanella A, eds. *Thalassemia today*. Milano: Ospedale Maggiore Policlinico 1987; 289-92.
136. Gamberini MR, Fortini M, Gilli G, Testa MR, De Sanctis V. Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassaemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3:867-9.
137. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, Tamborlane WV. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318(13):809-14.
138. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism* 1995; 44(3):281-6.

139. Rahier J, Loozen S, Goebbels RM. The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologia* 1987; 30(1):5-12.
140. Monge L, Pinach S, Caramellino L, Bertero MT, Dall'omo A, Carta Q. The possible role of autoimmunity in the pathogenesis of diabetes in B-thalassemia major. *Diabetes Metab* 2001; 27:149-54.
141. El Nawawy A, Soliman AT, el Azzouni O, Abbassy AA, Massoud MN. Interleukin 1 beta, tumour necrosis factor alpha, islet cell antibody, and insulin secretion in children with thalassemia major on long term blood transfusion. *J Trop Pediatr* 1996; 42(6):362-4.
142. Malizia R, Scorsone A, D'Angelo P, Lo Pinto C, Pitrolo L, Giordano C. Zinc deficiency and cell-mediated and humoral autoimmunity of insulin-dependent diabetes in thalassemic subjects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3:981-4.
143. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110(4):971-7.
144. Ladis V, Theodorides C, Palamidou F, Frissiras S, Berdousi H, Kattamis C. Glucose disturbances and regulation with glibenclamide in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3:871-8.
145. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Alien CJ, Farrell DE, Haris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331(9):567-73.
146. Chern JP, Lin KH, Lu MY, Lin DT, Lin KS, Chen JD. Abnormal glucose tolerance in transfusion dependent beta-thalassemic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(5):850-4.
147. Pappas S, Donohue SM, Denver AE, Mohamed-Ali V, Goubet S, Yudkin JS. Glucose intolerance in thalassemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. *Metabolism* 1996; 45(5):652-7.



148. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: Direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126(3):840-8.
149. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003; 125(6):1695-704.
150. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol* 1995; 42(6):581-6.
151. Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group: glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
152. Diagnostic Ultrasound by Carol M Rumack, Stephanie R Wilson-Vol 1, 2nd Edition Eds. Robert A Hurley, Elizabeth Corra, 1998, pg 234.
153. Diagnostic Ultrasound by Carol M Rumack, Stephanie R Wilson-Vol 1, 2nd Edition Eds. Robert A Hurley, Elizabeth Corra, 1998; 226.
154. Noronha M, Salgado A, Ferreira De Almeida MJ, Dreiling DA, Bordalo O. Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am J Gastroenterol* 1981; 76(2):114-9.
155. Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology* 1980; 137(2):475-9.
156. Schneider K, Harms K, Fendel H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur J Pediatr* 1987;146:508-1.
157. Fleischer AC, Parker P, Kirchner SG, James AE. Sonographic findings in pancreatitis in children. *Radiology* 1983; 146(1):151-5.
158. Saudek CD, Hemm RM, Peterson CM. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia major. *Metabolism* 1977; 26:43-52.
159. Hussain M, Daialona P, Fedail SS, Ramdial L, Flynn D, Hoftbrand AV. Serum immunoreactive trypsin in beta-thalassemia major. *J Clin Pathol* 1981; 34:970-971.

160. Junglee D, Katrak A, Hofibrand AV, Dandona P. Pancreatic lipase in serum of patients with beta thalassemia major. *Clin Chem* 1983; 29:2003-2004.
161. Au WY, Lam WW, Chu WW, Yuen HL, Ling AS, Li RC, Chan HM, Lee HK, Law MF, Liu HS, Liang R, Ha SY. A cross-sectional magnetic resonance imaging assessment of organ specific hemosiderosis in 180 thalassemia major patients in Hong Kong. *Haematologica* 2008; 93(5):784-786.
162. Feila JN., Jhansi P, Thomas D. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood*, 2009; 114: 4023-4024.
163. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 344:397-404.
164. Ooi GC, Khong PL, Chan GC, Chan KN, Lam W, Ng I, Sy H (2004) Magnetic resonance screening of iron status in transfusion-dependent betathalassemia patients. *Br J Haematol* 124:385-390.
165. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999; 341:1986-1995.
166. Di Magno EP., Go VLW, Summerskill WMJ. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 813-815.
167. Jensen. P.D. Jensen. F.T., Christensen. T., Heickendorff. L., Jensen. L.G. & Ellegaard. J. Indirect evidence for the potential ability of magnetic resonance imaging to evaluate the myocardial iron content in patients with transfusional iron overload. *Magma* 2001; 12. 153-166.