



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA MRG İLE
KARDİYAK DEMİR YÜKÜ ÖLÇÜMÜ, DEMİR YÜKÜNÜN
KARDİYAK FONKSİYONLARA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE DOKU DOPPLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tevfik Güzelbey

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bengi Gürses

İSTANBUL
2014

Uzmanlık eğitimim süresince;

Tezimin ve eğitimimin her aşamasında desteğinden güç bulduğum, beni her zaman sabırla dinleyen, bana olan güvenini daima hissettiren ve bana karşı her zaman hoşgörülü davranan sayın Doç. Dr. Bengi Gürses'e

Her gün yeni bir bilgi öğrendiğim, bilgilerini paylaşmaktan her zaman mutluluk duyan, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, hatalarıma daima hoşgörü ile yaklaşan sayın Doç. Dr. Neslihan Taşdelen'e

Engin bilgilerini ve tecrübelerini, en yoğun olduğu anlarda bile bıkmadan aktaran, güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Sarsılmaz'a,

Girişimsel radyolojiyi sıfırdan öğreten, sevdiren ve teşvik eden, radyoloji ve radyoloji dışı bilgi dağarcığına her zaman hayranlık duyduğum sayın Doç. Dr. Başar Sarıkaya'ya

Asistanlık eğitimimim başında radyolojiyi daha da sevmemi ve nöroradyoloji ile tanışmamı sağlayan, her zaman örnek aldığım, bir süredir aynı kurumda çalışmasak da desteğini her zaman hissettiğim sayın Doç. Dr. Özgür Kılıçkesmez'e

Güler yüzünü ve engin tecrübesini mutluluk ile paylaşan sayın hocam Dr. Zafer Akşit'e

Tez hastalarımın ekokardiyografi incelemelerini yapan, her zaman bana karşı olumlu davranan sayın Yrd. Doç. Olcay Özveren'e

Tezim için hafta sonları bile tüm pozitifliği ile hastaneye gelen, tezimin oluşmasına büyük katkısı olan sayın Ebru Karasu'ya,

Bana karşı her zaman nazik, sevecen davranan, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen radyoloji teknikerleri, banko görevlileri, raportörler ve tüm personele,

Beraber mesai yaptığım, hem pratik hem teorik alanda eğitimime katkıları olan Yeditepe Üniversitesi Hastanesi'nden değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Radyolojiyi daha keyifli hale getiren Dr. Hüseyin Onur Özdemir'e

Her zaman her konuda yardımcı olan, iyi ki var dediğim insanlardan sayın Zeynep Fırat'a

Her zaman destekleriyle yanımda olan aileme

İkiz bebeklerimize ve onlara rağmen bana yardımlarını esirgemeyen eşime

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
KISALTMALAR	6
TABLO LİSTESİ	7
ŞEKİL LİSTESİ	8
ÖZET	9
ABSTRACT	11
1. GİRİŞ ve AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Talasemi Tanımı:	14
2.2. Epidemiyoloji:	14
2.3. Beta Talasemide Patogenez – Patofizyoloji:	15
2.3.1. Hemoglobin yapısı ve özellikleri:	15
2.3.2. Beta talasemi patofizyolojisi:	15
2.4. Beta Talasemilerde Tanı ve Klinik Tipler:	17
2.4.1. Sessiz beta talasemi taşıyıcılığı:	17
2.4.2. Beta talasemi taşıyıcılığı:	17
2.4.3. Beta talasemi intermedia:	18
2.4.4. Beta talasemi majör:	18
2.5. Beta Talasemi Majörde Tedavi:	19
2.5.1 Transfüzyon tedavisi:	19
2.5.2. Splenektomi:	20
2.5.3. Şelasyon tedavisi:	21
2.5.3.1 Desferoksamin (DFO):	21
2.5.3.2. Deferipron (DFP):	22
2.5.3.3. Deferasiroks (DFX):	22
2.5.4. Vitamin ve eser maddeler:	23
2.5.5. Hematopoetik kök hücre nakli:	24
2.5.6. Gen tedavisi:	24
2.6. Beta Talasemi Majörde Komplikasyonlar:	24
2.6.1. Transfüzyon tedavisinin komplikasyonları:	24
2.7. Talasemi Majör ve Kalp:	30

2.7.1 Artmış demir yüküne bağlı oluşan kardiyomyopatinin patofizyolojisi:	30
2.7.2. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi:	31
2.7.3. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda şelasyon tedavisi;	37
2.8. Talasemili Hastalarda Demir Yükü Tayini:	37
2.8.1. Serum ferritin düzeyi:	37
2.8.2. Karaciğer demir tayini:	38
2.8.2.1. Karaciğer biyopsisi:	38
2.8.2.2. Karaciğer T2* MRG:	38
2.8.2.3. Super- Conducting Quantum Interference Device (SQUID):.....	39
2.8.3. Kardiyak Demirin Tayini:.....	39
2.8.3.1. Endomyokardial biyopsi:.....	39
2.8.3.2. Kardiyak T2* MRG ölçümü:.....	39
2.9. Manyetik Rezonans Temelleri ve Fiziği:	40
2.9.1. Manyetik rezonans fiziği:	40
2.9.1.1. Atom, madde, manyetizma:	40
2.9.1.2. Presesyon hareketi:	42
2.9.1.3. Doku manyetizasyonunun ölçümü:	43
2.9.2. T1, T2 ve T2* relaksasyonları:	45
2.9.3. Gradyent eko:.....	46
2.9.4. Demir yükü görüntüleme:	48
2.9.4.1. Sinyal intensite oranı metodu:	49
2.9.4.2. Relaksometri metodu:	50
2.9.4.3. Manyetik rezonans metotlarının karşılaştırılması:.....	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. Çalışma Grubu:.....	54
3.2. Çalışma Protokolü	54
3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tetkiki	55
3.4. Demir Yükü Ölçümü	57
3.5. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının MRG ile Değerlendirilmesi	57
3.6. Ekokardiyografi tekniği.....	58
3.7. İstatiksel Yöntem.....	59
4. BULGULAR	60
5. OLGU ÖRNEKLERİ	69
6. TARTIŞMA	74

7.SONUÇ	85
8. KAYNAKÇA.....	87



KISALTMALAR

A	Geç mitral akım hızı
DDE	Doku Doppler ekokardiyografide
DFO	Desferoksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
Dind	Diyastolik indeks
E	Erken mitral tepe akım hızı
EDV	End diyastolik volüm
EDZ	E dalgasının deselerasyon zamanı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
ESV	End sistolik volüm
FID	Free induction decay
FPFV	First peak filling rate
FPV	First filling volume
GİS	Gastrointestinal sistem
GRE	Gradyent eko
İVGZ	İzovolümetrik gevşeme zamanı
LIC	Karaciğer demir konsantrasyonu (liver iron concentration)
KMRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRG	Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
NTBI	Non-transferrin bound iron
PFR	Peak filling rate
RF	Radyo frekans
ROI	Region of interest
SAR	Spesifik absorpsiyon oranı
SE	Spin eko
SFV	Second filling volume
Sind	Sistolik indeks
SİO	Sinyal intensite oranı
SPFR	Second peak filling rate
SQUID	Super-conducting-quantum-interference-device
SV	Strok volüm
T	Tesla
TE	Eko zamanı
TFE	Turbo field echo
TM	Talasemi majör
TR	Repetetion time
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Beta talasemililerde görülebilecek gen kombinasyonları ²	16
Tablo 2: Şelatörlerin karşılaştırılması ³²	23
Tablo 3: Demir birikiminin organlar üzerindeki olası etkileri ⁵⁵	28
Tablo 4: Nükleer manyetizma özelliği olan elementler ⁹⁵	41
Tablo 5: Kısa aks sine 2D-Balanced-TFE sekansı parametreleri.....	55
Tablo 6: Kardiyak demir birikimine yönelik sekans parametreleri.	56
Tablo 7: Karaciğer demir birikimine yönelik sekans parametreleri.....	56
Tablo 8: Olguların demografik verileri	60
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun bazal verileri.....	61
Tablo 10: Kardiyak T2*MRG sonucuna göre hastaların bazal verileri	63
Tablo 11: Kardiyak demir birikimi olan hastalar ve kontrol grubunun bazal verilerinin karşılaştırılması	64
Tablo 12: Kardiyak demir birikimi olmayan hastalar ve kontrol grubunun bazal verileri	65
Tablo 13: Ferritin düzeyine göre hastaların bazal verileri	66
Tablo 14: Ferritin düzeyi ile kardiyak, karaciğer T2* değerleri ve LIC korelasyonu	67
Tablo 15: Kardiyak T2* zamanı ile karaciğer T2* zamanı ve LIC korelasyonu.....	67
Tablo 16: Karaciğer demir birikimine yönelik alınan sekansta ölçülen karaciğer T2* zamanı ile kardiyak demir birikimine yönelik alınan sekansta ölçülen karaciğer T2* zamanı korelasyonu.....	67
Tablo 17: MRG'da ölçülen EF ile ekoda ölçülen EF ve fraksiyonel sistolik indeksin korelasyonu	68
Tablo 18: Sol ventrikülün tamamı baz alınarak hesaplanan ve fraksiyonel hesaplanan diyastolik indeks korelasyonu	68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Talasemi patofizyolojisi.....	17
Şekil 2: Hücre içi serbest demire bağlı oluşan oksijen radikallerinin etkilediği organeller ve antioksidan, şelatörlerin etki mekanizması.	27
Şekil 3: Kalp hücrelerinde fazla demir ve etkileri.	31
Şekil 4: Doku Dopplerinde ölçülen dalgalar.	33
Şekil 5: Sol ventrikül kardiyak MRG görüntü planları.....	34
Şekil 6: Volümetrik dolum eğrisi.....	36
Şekil 7: Fraksiyonel alan değişikliği tekniği.....	36
Şekil 8: Doku manyetizasyon ölçümü.	44
Şekil 9: T2 ve T2* relaksasyon eğrileri. T2* her zaman T2'den daha kısadır.	47
Şekil 10: SİO metodu örneği.....	50
Şekil 11: Dört farklı hastada karaciğer R2 haritalama ve dağılım grafiği	51
Şekil 12: Kalp ve karaciğerin aynı görüntüde olduğu T2* GRE imajı.....	52

ÖZET

Amaç: Talasemi majör (TM) hastalarında, düzenli kan transfüzyonları nedeniyle demir birikimi görülmektedir. TM hastalarında morbidite ve mortalitenin en sık nedeni artan demir birikimine bağlı gelişen kardiyak komplikasyonlardır. Kardiyak demir birikimi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğru bir şekilde ölçülebilmektedir. Ancak 3T MRG ile gerçekleştirilmiş yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, kardiyak demir birikimini 3T MRG cihazında T2* relaksasyon tekniği ile ölçmek ve kardiyak T2* değerleri ile karaciğer T2* değerlerinin, serum ferritin seviyesinin, ekokardiyografi ve kardiyak MRG (KMGR)'de sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için ölçülen parametrelerin ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: 21 TM hastasına (13 kadın, 8 erkek; ortalama yaş 29,3±7,6) ve 11 sağlıklı gönüllüye (5 kadın, 6 erkek; ortalama yaş 32,4±5,9) kardiyoloji departmanı tarafından transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. TTE'den sonra bir hafta içerisinde kardiyak ve karaciğer demir yükünü değerlendirmek için 3T MRG cihazında 16 ekolu T2* gradiyent TFE sekansı kullanıldı. Kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacı ile 2D-Balanced (steady-state free precession)-TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile kısa aks sine görüntüler alındı. T2* ölçümleri CMR tools (Cardiovascular Imaging Solutions, London, İngiltere) kullanılarak hesaplanmıştır. Kısa aks sine sol ventrikül görüntüleri iş istasyonunda (Viewforum; Philips Healthcare) değerlendirilmiştir. Diyastolik fonksiyonu değerlendirmek amacı ile volümetrik dolun eğrisi ve fraksiyonel-global diyastolik indeks tekniklerinden yararlanılmıştır.

Bulgular: 21 TM hastasının 6'sında kardiyak T2* değeri 12 msn altında ölçüldü. Kardiyak demir birikimi olan ve olmayan TM hastalarında karaciğer T2* değeri, serum ferritin düzeyi, TTE ve MRG'de sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca kardiyak T2* değeri ile ölçülen diğer tüm parametreler arasında

anlamli korelasyon iliskisi bulunmadı ($p>0,05$). Serum ferritin düzeyi ile karaciğer T2* değeri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0,663$). TTE'de sistolik veya diyastolik disfonksiyon lehine bulgu bulunmadı. KMGR ve TTE'de ölçülen EF değerleri arasında zayıf derece korelasyon saptandı ($r=0,380$).

Sonuç: Kardiyak demir yükünü öngörmeye TTE ve KMGR'de ölçülen parametrelerin, serum ferritin düzeyinin ve karaciğer T2* değerinin yeri bulunmamaktadır. TM hastalarının kardiyak demir birikimi ve birikime yönelik şelasyon tedavisi takibinde kardiyak T2* tetkikini kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Talasemi majör, kardiyak MRG, demir birikimi.

ABSTRACT

Purpose: Thalassemia major (TM) patients are mainly characterized by iron overload caused by regular blood transfusion. Cardiac complications are the main reasons of morbidity and mortality in TM. Magnetic resonance imaging (MRI) has gained popularity for quantitatively evaluating myocardial iron overload. Cardiac iron quantification by using 3 Tesla MRI has not been studied before as far as we could review the literature. The aim of this study is to quantify cardiac iron load at 3T MRI (with T2* relaxation technique) and to evaluate the relationship between the cardiac T2* value and liver T2* value, serum ferritin levels, systolic and diastolic function on echocardiography (ECHO) and MRI.

Materials and Methods: 21 TM patients (13 women, 8 men; mean age, 29,3±7,6 years) and 11 normal subjects (5 women, 6 men; mean age, 32,4±5,9 years) are evaluated. Cardiac and liver iron load was assessed by 16 echo T2* GRE sequence at 3T MRI. Left ventricular functions were analyzed at ECHO and short axis, steady state free precession sequence at 3T MRI. Diastolic functions were analyzed at the Workstation using a specific software, with volumetric filling curves and fractional-global diastolic index.

Results: Cardiac iron overload (T2* < 12 ms) was observed in 6 of the 21 TM patients. In TM patients diastolic and systolic dysfunction wasn't observed at ECHO. Cardiac T2* was not associated with serum ferritin levels, liver T2*, systolic and diastolic function parameters at MRI and ECHO. Inverse and significant correlation between serum ferritin levels and liver T2* were observed (r = -0,663). There was a weak correlation between MRI EF and ECHO EF (r=0,380).

CONCLUSION: The early stage of cardiac iron overload can not be predicted by serum ferritin levels, liver T2* and left ventricular diastolic and systolic function parameters at MRI and ECHO. TM patients should be followed by MRI for cardiac iron overload to prevent the cardiac complications.

Key words: Thalassemia major, cardiac MRI, iron overload.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemi majör (TM), beta globülin zincirinin sentez bozukluğuna bağlı oluşan, kronik anemiye neden olan, kalıtsal hematolojik bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtım gösteren talasemiler dünyada en sık görülen tek gen hastalığıdır¹. TM Akdeniz Bölgesinde daha sık görülmektedir. 2002’de Türkiye’de kayıtlı TM hastası sayısı 2573 olarak bildirilmiştir². Yaşamları boyunca düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı duyan TM hastalarında, kan transfüzyonuna bağlı demir birikimi görülmektedir¹. Biriken demirin toksik etkisine bağlı olarak biriktiği organda disfonksiyon gelişmekte ve endokrin, hepatik ve kardiyak komplikasyonlar meydana gelmektedir^{3,4}.

TM hastalarında geliştirilen şelasyon tedavileri ile yaşam süresi uzamıştır. Ancak morbidite ve mortalitenin en sık nedeni hala demir birikimine bağlı kardiyak komplikasyonlardır. Kardiyak demir birikimini ve kardiyak yetmezliği öngörmede birçok metot denenmiştir. Serum ferritin düzeyi, karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ve ekokardiyografik ölçümler ancak geç dönemde tanıda yardımcı olabilmektedir⁵.

Kardiyak demir yükü endo-myokardiyal biyopsi ile değerlendirilebilir. Ancak biyopsi invaziv ve riskleri olan bir işlemdir. Ayrıca kardiyak demir birikimi heterojen olduğu için biyopsi sadece örneklem yapılan yeri değerlendirecek ve yanlış bilgi verebilecektir⁵.

Karaciğer demir birikimi için kullanılan ve doğruluğu karaciğer biyopsileri ile kanıtlanan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), kardiyak demir birikimi için de güvenilir ve tekrarlanabilir bir tetkiktir⁵. Kardiyak demir birikimi düzeyinin tanısı ve takibi, şelasyon tedavi rejimine karar verilmesi için önem taşımaktadır.

Güncel literatürde çalışmaların çoğu 1,5 Tesla (T) MRG cihazlarında yapılmıştır. Ancak 3T MRG cihazları rutin klinik kullanımda giderek daha kabul edilir ve ulaşılabilir olmaya başlamıştır. Bu nedenle 3T cihazlarda demir yükü ölçümünün, 1,5T cihazlarla karşılaştırılması ve T2* değerlerinin optimize edilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ancak 3T MRG cihazlarında artan B₀ ve B₁ alan

inhomojenitesi ile spesifik absorpsiyon oranı (SAR), 3T cihazların teknik olarak kullanımını zor hale getiren durumlardır.

Kardiyak demir birikimine bağı olarak öncelikle sol ventrikülde diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve doku Doppler ekokardiyografide (DDE) diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için ölçülen parametreler diyastolik disfonksiyonu erken dönemde tanımda yardımcı olmaktadır. Ancak kardiyak demir birikimi yüksek derecede saptanan bazı TM hastalarında, diyastolik fonksiyonun bozulmamış olduğu gösterilmiştir⁶.

Kardiyak MRG (KMGR), sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını non-invaziv olarak değerlendirmede artık altın standart olarak kabul edilmiştir⁷. Ancak diyastolik fonksiyonları değerlendirme ile ilgili hala birçok çalışma yapılmakta ve rutin olarak kullanılan, güncel literatürde kabul edilen bir teknik bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda; TM hastalarında, 3T MRG cihazında kardiyak demir yükünü T2* relaksasyon tekniği ile değerlendirip, kardiyak demir birikimi ile karaciğer demir birikimini, serum ferritin seviyesini, TTE, DDE ve KMGR'de sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için ölçülen parametreleri karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi Tanımı:

Talasemi kelimesi Yunanca; “Thalassa” deniz ve “haema” kan kelimelerinin birleşmesi ile oluşturulmuştur.

Talasemi, hemoglobin molekülünün yapısındaki globülini oluşturan polipeptid zincirlerinden bir ya da daha fazlasının sentezinde görülen bozukluk sonucu meydana gelen kalıtsal hematolojik bir hastalıktır. Etkilenen globülin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olmak üzere sınıflandırılmaktadır¹.

Otozomal resesif geçiş gösteren talasemiler dünyada en sık görülen tek gen hastalığıdır.

İlk kez 1925 yılında derin anemi, belirgin splenomegali, büyüme geriliği ve kemik deformite semptomları olan Yunan ve İtalyan kökenli çocuklarda Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır⁸.

2.2. Epidemiyoloji:

Talasemi taşıyıcı sıklığı dünyada % 1,5 iken; başta Akdeniz bölgesi olmak üzere Orta Doğu, Güney ve Doğu Asya, Güney Pasifik bölgelerinde daha sık görülmekte olup, sıklığı %2,5 - 25 arasında değişmektedir⁴.

Ülkemiz genelinde ortalama Beta talasemi (β T) taşıyıcılık oranı %2,1 iken bazı bölgelerde bu oran %10'nun üzerine çıkmaktadır⁹. Sağlık bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati konseyinin Marmara, Ege, Akdeniz bölgelerinde yaptığı tarama sonucunda ise β T taşıyıcılık sıklığı %4,3 (%0,7- %13,6) olarak saptanmıştır.¹⁰ 2002'de Türkiye'de kayıtlı talasemi majörlü hasta sayısı 2573 olarak belirtilmiştir³.

Talasemi ve anormal hemoglobinopatiler malarya hipotezinde açıklanan doğal seleksiyon nedeni ile tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık görülmesine

karşın göçler nedeni ile dünyanın birçok yerinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur¹¹.

2.3. Beta Talasemide Patogenez – Patofizyoloji:

2.3.1. Hemoglobin yapısı ve özellikleri:

Hemoglobin eritrositlerin oksijen taşımalarını sağlayan; hem ve dört globülin zincirinin birleşmesi ile oluşan özelleşmiş bir protein molekülüdür. Globülin 2 alfa ve 2 non-alfa zincirinden meydana gelen tetramer bir protein yapısıdır. Non- alfa zincirler beta, gama, delta, epsilon ve zeta'dır. Her bir zincire oksijen ile bağlanmayı sağlayan demir içeren ve tetraprotoporfirin IX 'dan oluşan bir hem grubu kovalent bağ ile bağlanır.

Gebeliğin 3. ile 8. haftası arasında embriyonik globülin sentezi vitellus kesesinde gerçekleştirirken, 5. haftadan itibaren fetal hematopoezin asıl yeri olan karaciğere doğru yer değiştirir. Kemik iliğinde hematopoez 6. aydan sonra başlarken diğer organlarda üretim azalmaya başlar.

Embriyonik hemoglobinler normalden farklı epsilon ve zeta zincirleri ihtiva eden Gower I, Gower II ve Portland hemoglobinleridir. Gebeliğin 8. haftasından sonra fetal yaşam boyunca baskın olarak bulunan 2 alfa ve 2 gama zincirinden oluşan HbF üretimi başlar. 6. ayda hemoglobinin %90'ı HbF'den meydana gelmektedir. Bu aydan sonra HbF sentezi azalırken erişkin hemoglobini olan 2 α ve 2 β zincirlerinden oluşan HbA sentezi kemik iliğinden başlar. Erişkin insanların hemoglobin içeriğinin %96'sını HbA, %2,5-3'ünü HbA₂ (2 alfa ve 2 delta zincirden oluşur) ve %1'den azını da HbF meydana getirir. Delta ve gama zincir sentezinde oluşacak defektler erişkinde çok az olacağı için genelde klinik bulgu vermezler^{12,13}.

2.3.2. Beta talasemi patofizyolojisi:

Ekstrauterin hayatın ana hemoglobini olan HbA'da bulunan globülini oluşturan 2 alfa ve 2 beta zincirinin sentezinden sorumlu alfa globülin geni 16.

kromozomun kısa kolunda, beta globülin geni ise 11. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. β globülin geni üzerinde 200'den fazla nokta mutasyon saptanmıştır². Bu mutasyonlara bağlı oluşan β globülin zincir sentezi bozukluklarına bağlı β talasemi, orak hücreli anemi hastalıkları görülebilir. Oluşan mutasyonlara bağlı β globülin sentezi hiç gerçekleşmiyor ise β^0 ; %10 sentez gerçekleşebiliyor ise β^+ , ve β zincir üretimindeki azalmanın şiddeti az ise β^{++} genleri mevcuttur ve bu genlerin kombinasyonu hastalığın klinik derecesini belirlemektedir^{2,11} (Tablo 1)

Tablo 1: Beta talasemililerde görülebilecek gen kombinasyonları².

β^0/β^0	-----	Talasemi majör
β^+/β^+	-----	Talasemi majör
β^{++}/β^{++}	-----	Talasemi İntermedia
β^+/β^{++}	-----	Talasemi majör/Talasemi İntermedia

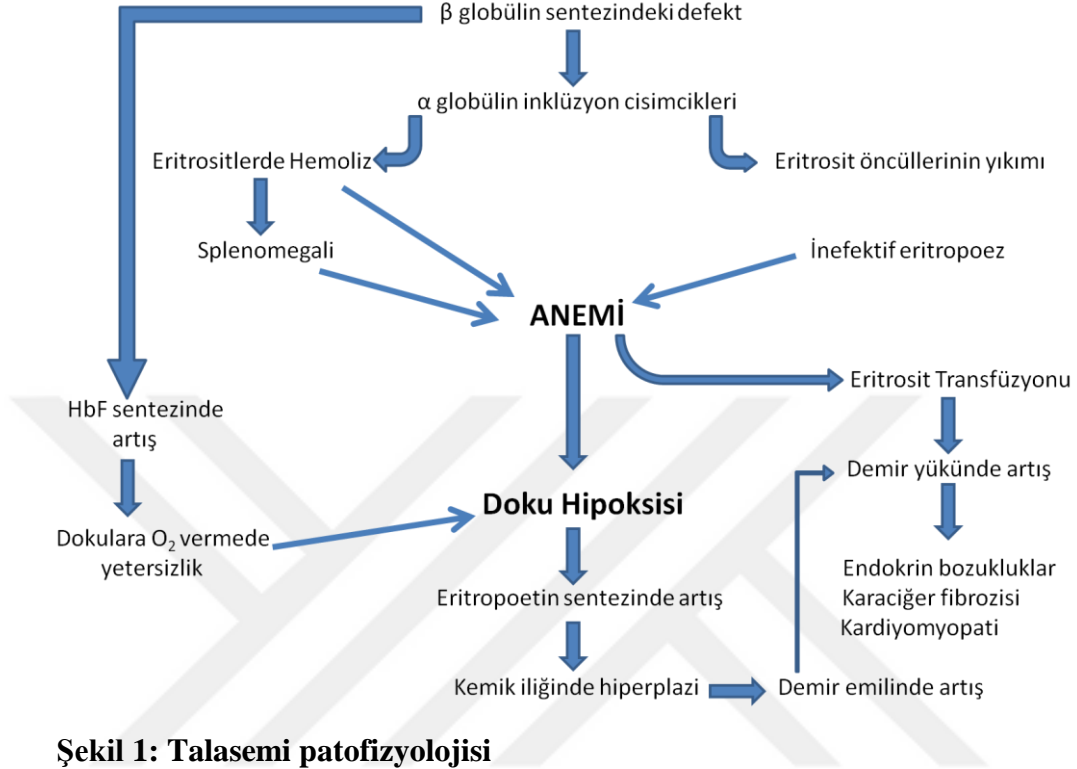
Beta talasemi hastalarında HbA sentezinin bozulması sonucu, HbF üretimi artırılarak eksiklik giderilmeye çalışılmaktadır. Ancak HbF'nin oksijen afinitesi HbA'ya göre çok yüksek olduğu için HbA'nın görevini tam olarak gerçekleştirmez¹³.

β globülin sentezinin azalması ya da hiç olmaması sonucunda, normal hızda üretimine devam edilen α zincirleri, büyük hücre içi inklüzyon cisimleri oluşturarak eritrosit öncüllerinde bölünmeyi engellerler. Ayrıca bu birikim mekanik ve oksidatif strese neden olacak, bu da hem hücre zarında hasara yol açarak, hem de mitokondriyal fonksiyonları bozarak iyon dengesinin bozulmasına ve hücrenin parçalanmasına neden olacaktır. Dolaşıma geçen inklüzyon cisimciği içeren olgunlaşmış eritrosit seri hücreleri ise dalak sinüzoidlerine takılmakta ve parçalanmaktadır. Buna bağlı olarak dalak büyüyecek, büyüyen dalak daha fazla yıkıma ve plazma volüm artışına neden olarak anemiye daha da arttıracaktır.

Artan anemi ile birlikte böbreklerdeki eritropoetin sentezi artacak, kemik iliği aktivitesinde artış olacak ve buna bağlı kemiklerde genişlemeler, şekil bozuklukları izlenecektir.

Derin aneminin önüne geçmek için yapılan kan transfüzyonları, artmış inefektif eritropoez, barsaklardan demir emiliminin artışı sonucu organlarda demir birikimi görülecektir. Demir birikiminin olduğu organlarda demir birikimi

disfonksiyona yol açarak morbidite ve mortaliteye etki eden önemli bir faktör olmaktadır¹⁴.



2.4. Beta Talasemilerde Tanı ve Klinik Tipler:

2.4.1. Sessiz beta talasemi taşıyıcılığı:

Sıklıkla hafif bir mikrositoz haricinde hematolojik ve klinik bulguları olmayan, HbA₂, HbF seviyeleri normal olan gruptur^{14,15}.

2.4.2. Beta talasemi taşıyıcılığı:

Beta globülin genlerinden tek bir alelin etkilendiği bu gruptaki bireyler hafif bir anemi dışında semptomsuz yaşam sürmektedirler. Rutin kan sayımlarında ya da aile öyküsü nedeniyle araştırma sonucunda ortaya çıkar.

Hafif anemi (9-12 g/dl), eritrosit sayısında artış (> 5 milyon / mm³), mikrositoz (mean cell volume (MCV) < 80 fl) görülür. Hemoglobin elektroforezinde HbA₂ seviyesi yüksek olup (%3,5 -4), tanısal kriterdir¹⁵. Mutasyona bağlı olarak bazen HbF yüksekliği de eşlik edebilir^{14,15}.

En sık demir eksikliği anemisi ile karışır. Tranferrin saturasyonunun ve ferritin seviyelerinin düşük olması demir eksikliği lehinedir¹⁶. Ayrıca tam kan sayımındaki parametrelerden MCV değerini eritrosit kitlesine bölerek hesaplanan "Mentzer indeksi" de ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Mentzer indeksinin 13'ten büyük olması demir eksikliği anemisi lehine, küçük olması ise beta talasemi taşıyıcılığı lehine yorumlanır¹⁷.

Hemoglobin elektroforezinde demir eksikliği anemisinde HbA₂'nin sentezi azalacağı için hastalarda öncelikle demir eksikliği anemisi düzeltilmeli sonrasında hemoglobin elektroforezi ile değerlendirilmelidir¹⁸.

2.4.3. Beta talasemi intermedia:

Bu gruptaki hastalar homozigot veya birleşik çift heterozigottur (Tablo 1). Klinik inefektif eritropoez, anemi ve demir birikiminin seviyesine göre değişiklik gösterir. Hastaların hemoglobin değerleri genelde eritrosit transfüzyonu almadan 6-7 gr/dl'nin üzerindedir. Hemoglobin elektroforez değerlendirilmesinde HbF %10-50 arasında, HbA₂ %4 üzerinde çıkmaktadır².

Bu hasta grubunda ileriki yaşlarda kronik anemiye sekonder pulmoner hipertansiyon, artan demir emilimine sekonder hemosiderozis ile ilişkili organ disfonksiyonları görülebilmektedir¹⁹.

2.4.4. Beta talasemi majör:

Hastalar ya homozigot ya da birleşik çift heterozigottur^{14,15}(Tablo 1). Hastalık otozomal resesif kalıtılmasına rağmen, nadiren otozomal dominant kalıtılan talasemi majörlü hastalar da bulunmaktadır²⁰. Hastalığın seyrini moleküler defektin şiddeti belirlemektedir. Hastaların HbF sentezleme kapasitesi arttıkça anemi şiddeti

hafifler. Aneminin temel nedeni α globülin zincirlerinin birikmesi sonucu oluşan kronik hemolizdir.

Beta talasemi majörlü hastalar doğduktan sonra ilk 4-6 ay HbF yüksekliği nedeni ile klinik bulgu vermezler. HbF'nin yerini HbA'nın almaya başlaması gereken dönemde semptomlar başlar. Büyüme gecikmesi, solukluk, sarılık, tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Transfüzyon başlanmaz ise ağır anemi, ağır gelişme geriliği, ağır hepatosplenomegali, kemik deformiteleri ortaya çıkar.

Beta talasemi majörlü hastalarda ağır anemi (2-8 mg/dl), ağır mikrositoz (MCV 50-60 fl), artmış eritrosit dağılım genişliği (red blood cell distribution width-RDW), retikülositoz, indirekt hiperbilirubinemi (hemolize bağlı), artmış serum ferritini, artmış LDH, hipersplenizme bağlı trombositopeni, lökopeni görülür¹⁵. Periferik kan yaymasında hipokromi, mikrositoz, normoblastlar, göz hücreleri, bazofilik noktalanma ve target hücreleri görülür. Serum demiri belirgin artmıştır. Hemoglobin elektroforezinde HbF %20-100, HbA₂ % 2-7, HbA %0-%80 arasında değişmektedir^{14,15}. β^0 homozigot talasemide HbA görülmez.

2.5. Beta Talasemi Majörde Tedavi:

2.5.1 Transfüzyon tedavisi:

Kan transfüzyonu talasemi majörün tedavisinde en önemli yeri tutmaktadır. Amaç hemoglobin düzeyini yükselterek, dokulara giden oksijen seviyesini arttırmak ve doku hipoksisini azaltmaktır. Bu sayede gelişim normale dönerken, eritropoetin seviyesi de azalır. Sonuç olarak kemik iliği hiperplazisi baskılanır, intestinal demir emilimi azalır^{1,21}.

Transfüzyon tedavisinde transfüzyon öncesi hemoglobin seviyesinin 8.5 gr/dl olarak tutulması ilk defa 1964'de önerilmiştir²². Ancak şelasyon tedavisinde kullanılan "Desferoksamin" in 1970'li yılların başında kullanılmaya başlanılmasına kadar hastalarda asıl sorun hemosiderozise bağlı komplikasyonlar olmuştur²³.

Şelasyon tedavisinin başlaması ile transfüzyon tedavisinde yeni yaklaşımlar önerilmiştir. 1974 yılında Piomelli ve ark.²⁴ hemoglobin düzeyini 10-10,5 gr/dl'de tutan "Hipertransfüzyon" rejimini önermiştir. 1980 yılında Propper ve ark.²⁵ ise

hemoglobin düzeyinin transfüzyon öncesi 12 gr/dl'nin üzerinde tutulmasını önermiştir. Ancak Dünya Talasemi Federasyonunun da önerisi olan transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyinin 9,5-11,5 gr/dl arasında olması, transfüzyon sonrası ise hemoglobin düzeyinin 16 gr/dl'nin üzerine çıkarılmaması da doku hipoksisini yeterince önlemekte, eritropoetin sentezini azaltmaktadır. Ayrıca fazla transfüzyona bağlı demir birikimini de minimuma indirmektedir²⁶.

Uygun bir eritrosit transfüzyonu için hastaların mutlaka ABO ve Rh grupları belirlenmeli, eritrosit süspansiyonunun raf ömrü 1 haftayı geçmemeli ve viral belirteçler mutlaka çalışılmalıdır²⁷.

2.5.2. Splenektomi:

Artmış hemoliz ve ekstramedüller hematopoeze bağlı gelişen splenomegali daha çok transfüzyon tedavisini düzenli almayan hastalarda görülür. Masif splenomegaliye bağlı yıkım artacağı için transfüzyon ihtiyacı artacak, ayrıca lökopeni, trombositopeni ve bunlara bağlı komplikasyonlar görülecektir. Yıllık eritrosit süspansiyon transfüzyon ihtiyacının 200 ml/kg'den fazla olması hipersplenizm olarak tanımlanmaktadır^{21,27} ve splenektomi için endikasyon oluşturmaktadır.

Splenektomi sonrası kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlık nedeni ile operasyondan en az 15 gün önce pnömokok aşısı yapılmalıdır. 5 yılda bir pnömokok aşısı tekrar edilmelidir. Haemophilus influenzae ve meningokok aşısı daha önceki immunizasyon durumlarına bakılmadan birer doz yapılmalıdır. Tekrar edilmeleri ile ilgili kesin bir görüş bulunmamaktadır. Ancak meningokok aşısı endemik bir bölgeye yolculuk yapılacak ise tekrar edilmelidir. Yaş arttıkça enfeksiyon riski azalmasına rağmen yüksek ateş ve genel durum bozukluğunda ilk olarak pnömokok sepsisi akla gelmelidir²⁸.

2.5.3. Şelasyon tedavisi:

Demir şelasyon tedavisinin amacı tekrarlanan transfüzyonlara bağlı biriken, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan, demir yükünü azaltmak ve buna bağlı oluşan organ disfonksiyonlarını en aza indirmektedir.

Tedaviye düzenli kan transfüzyonu 1. yılını doldurduğunda ve/veya serum ferritin düzeyinin 1000 µ/lt'yi geçmesi ve/veya karaciğer demir yoğunluğunun 3,2 mg/g kuru ağırlığına ulaşması durumunda başlanılır²⁷.

Demir birikimine sekonder komplikasyonları önlemek için serum ferritin düzeyinin 500-1000 µg/l arasında tutulması hedeflenmelidir. Serum ferritin düzeyi 15 yıl boyunca, yapılan ölçümlerin 2/3'ünde <2.500 µg/l olan olgularda, kardiyak hastalık görülme şansı %91; >2500 µg/l olanlarda ise %20 bulunmuştur²⁹.

2.5.3.1 Desferoksamin (DFO):

1970'li yıllarda kullanılmaya başlanması ile talasemik olguların yaşam kalitesi ve süreleri artmıştır. DFO ile kardiyak komplikasyonlar önlenir, enfeksiyona yatkınlık azaltılır^{30,31}. DFO esas olarak idrardan atılsa da yüksek dozlarda safra ile de atılım gerçekleşir. İntravenöz, intramüsküler ve subkutan uygulandığında aktif olan DFO, genellikle en az haftanın 5-6 günü 30-40 mg/kg dozunda, 8-12 saat süren subkutan infüzyon şeklinde uygulanır^{27,32}. Vitamin C, demir depolarının mobilize olmasını sağlayarak DFO'nun etkinliğini artırır.

En sık görülen yan etki infüzyon bölgesinde eritem ve subkutan nodüllerdir. Yüksek dozlarda, düşük serum ferritin düzeyi olan hastalarda kullanıldığında işitme kaybı³³, gece ve renk körlüğü, görme alanı kaybı³⁴, yersinia enterokolitika enfeksiyonunun ağır geçirilmesi³⁵; hızlı büyüme döneminde kullanıldığında ise büyümeyi olumsuz etkileme ve iskelet sisteminde radyolojik anomalilere neden olma şeklinde yan etkileri söz konusudur. Bu nedenle şelatörün DFO terapötik indeks hesabına göre kullanılması önerilir³⁶. DFO kullanımında asıl sorun kullanım zorluğundan kaynaklanan hasta uyumsuzluğudur.

2.5.3.2. Deferipron (DFP):

Desferoksaminin kullanım şeklinin zorluğu nedeni ile görülen hasta uyumsuzluğu sonucunda yapılan araştırmalar neticesinde geliştirilmiş olan ilk oral demir şelatörüdür. 1990'lı yıllar sonunda ruhsat alan ilaç, ülkemizde 2004 yılında ruhsat almış olup; 2006'da demir yükü bulunan hastalarda ilk basamak tedavi olarak kabul edilmiştir. 75 mg/kg/gün dozda başlanması ve sekizer saat arayla her gün alınması önerilir. Yeterli kontrol sağlanamaz ise doz 100 mg/kg /gün'e çıkartılabilir³².

Deferipron lipofilik özelliği sayesinde hücre membranından kolayca geçebildiği için dokulardaki toksik demirin atılmasını sağlar. DFO'ya oranla kalpteki fazla demiri atmada daha başarılıdır^{27,37}. Ancak esas etkisi plazmada transferrine bağlı olmayan demirin (NTBI) mobilizasyonu ve atılımı şeklindedir. DFP'nin vücuttan atılımı böbrekler aracılığı ile olur.

En sık görülen yan etkisi bulantı ve kusmadır. Ancak çabuk tolerans kazanılır. En önemli yan etkisi ise nötropeni (%5) ve agranülositozdur (%0,6)³⁸. İlk yılda haftalık kan sayımı önerilir²⁷.

Ayrıca DFP ile DFO'nun kombine uygulanmasının, vücuttan demirin uzaklaştırılmasında hızlı, etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir^{27,39}.

2.5.3.3. Deferasiroks (DFX):

Deferasiroks, 2005 yılında ruhsat alınan 2 yaş ve üzerindeki hastaların tedavisinde kullanılan oral bir şelatördür. Başlangıç dozu olarak 20 mg/kg/gün önerilmektedir. Diğer şelatörlerden farklı olarak demiri dışkı yolu ile uzaklaştırır³². En sık yan etkisi ciltte ürtiker tarzı döküntüdür. Ayrıca serum kreatininde hafif yükselme, bulantı, kusma, diyare ve çok nadiren lens opasitesi ve işitme kaybı yan etkileri de bilinmektedir⁴⁰. DFX'in kardiyak demir üzerinde etkisi gösterilmiştir. Ancak güncel literatürde 20-30 mg/kg/gün dozunun özellikle kardiyak ağır demir birikimi olan hastalarda yetersiz olduğu ve 40 mg/kg/gün'e yükseltilmesi gerektiği önerilmiştir^{41,42}.

Tablo 2: Şelatörlerin karşılaştırılması³²

	Desferoksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasirox (DFX)
Moleküler ağırlığı (gr/mol)	560	139	373
Uygulama şekli	Subkutan veya intravenöz	Oral	Oral
Yarılanma zamanı	20 dakika	1-3 saat	8-16 saat
Doz	40 mg/kg/d	75-100 mg/kg/d	20-40 mg/kg/d
Kardiyak demire etkisi	Uyum problemi var. Sürekli infüzyon daha etkili	3 şelatör içerisinde en etkili. Kalp yetmezliğinde DFO ile kombine kullanım	Kardiyak demir yükü 3 yılda azaltıyor
Yan etkileri	Lokal reaksiyon, kemik bozuklukları, işitsel ve retinal yan etkiler, alerji, Yersinia enfeksiyonu	Gastrointestinal, nötropeni/ agranülositoz, artralji, karaciğer enzim yüksekliği, çinko eksikliği	Gastrointestinal, cilde kızarıklık, kreatinin ve karaciğer enzimlerinde yükselme
Avantajları	36 yıllık deneyim	Kalp üzerine en etkili olması	Günde tek doz uygulanması
Dezavantajları	Kullanım ve uyum problemleri	İlk yıl haftalık kan sayımı takibi	Pahalı

2.5.4. Vitamin ve eser maddeler:

Vitamin E: Transfüzyon alan beta talasemi majörlü hastalarda vitamin E eksikliği sık izlenir ve eksikliği hemolizi arttırabilir. Ayrıca antioksidan özelliği sayesinde demirin neden olduğu membran hasarı azaltılabilir⁴³.

Folik asit: Diyetle yetersiz alım, azalmış intestinal emilim ya da artmış inefektif hematopoez nedeni ile eksikliği beta talasemi majör hastalarında sık görülür. Eksikliğinde 1 mg/gün dozunda folik asit replasmanı yarar sağlayabilir⁴⁴.

2.5.5. Hematopoetik kök hücre nakli:

Beta talasemi majörlü hastalarda küratif olan tek tedavi yöntemidir. İlk tedaviyi 1982 yılında Thomas ve ark. uygulamıştır⁴⁵. Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplant Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, bu hasta grubunda kök hücre naklinin sadece aile içinde HLA uyumlu bireylerden yapılmasını önermektedir⁴⁶.

“Pesaro” kriteri olarak bilinen hepatomegali, portal fibrozis ve yetersiz şelasyon tedavisi kriterlerinden hiçbiri bulunmuyor ise nakil başarısı oldukça yüksektir^{47,48}.

Çocuk hastalarda başarı daha yüksektir ve demir birikimine sekonder oluşan komplikasyonlar oluşmadan önce yapılması önerilmektedir.

2.5.6. Gen tedavisi:

Talasemide halen FAZ I klinik çalışmaları devam eden, hayvan modellerinde lentiviral ajanlarla başarı sağlanan bir tedavi yöntemidir⁴⁹.

2.6. Beta Talasemi Majörde Komplikasyonlar:

2.6.1. Transfüzyon tedavisinin komplikasyonları:

Alloimmünizasyon: Hastaların %20-30’unda minör kan gruplarının antijenlerine karşı görülür. Nadiren görülür ancak ciddi bir komplikasyondur. Erken transfüzyon ihtiyacı ile bulgu verir.

Febril ve allerjik reaksiyonlar: En sık görülen komplikasyondur. Lökosit filtrelerinin kullanılması ile febril reaksiyonlar azalmıştır.

Graft Versus Host Hastalığı: Özellikle immünsuprese hastalarda donör lenfositlerinin alıcı hücrelere karşı geliştirdiği immün yanıt sonucu görülür. Transfüzyon öncesi kanın ışınlanması ile önüne geçilebilir.

Akut hemolitik reaksiyon: Transfüzyon sırasında veya sonrasında saatler içerisinde gelişebilen, şok bulgularına neden olabilecek kadar ağır bir komplikasyondur. Her transfüzyon öncesi, yeni gelişebilecek antikorlar açısından çapraz karşılaştırma testleri ile önlenir.

Geç hemolitik reaksiyon: Transfüzyondan 5-14 gün sonra ortaya çıkan hemoliz ve gelişen sarılık ile tanınır.

Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı: Transfüzyon sonrası 6 saat içinde hipoksi, taşikardi ve hipotansiyon ile bulgu verir. Nadir bir komplikasyondur. Oksijen, steroid ve diüretik tedavi uygulanır.

Viral enfeksiyon geçişi: HIV, hepatit B-C, sifiliz için donörlerin taranması, anamnez alınması ile bu komplikasyon azaltılabilir. Ancak hastalığın pencere döneminde olması ile testlerde gösterilememesi, yeni enfeksiyon ajanları açısından tarama yapılmaması nedeniyle enfeksiyon riski her zaman bulunmaktadır^{1,27}.

Hemosiderozis: Sık tekrarlayan transfüzyonlar sonucu en önemli morbidite ve mortalite nedeni hemosiderozisdir.

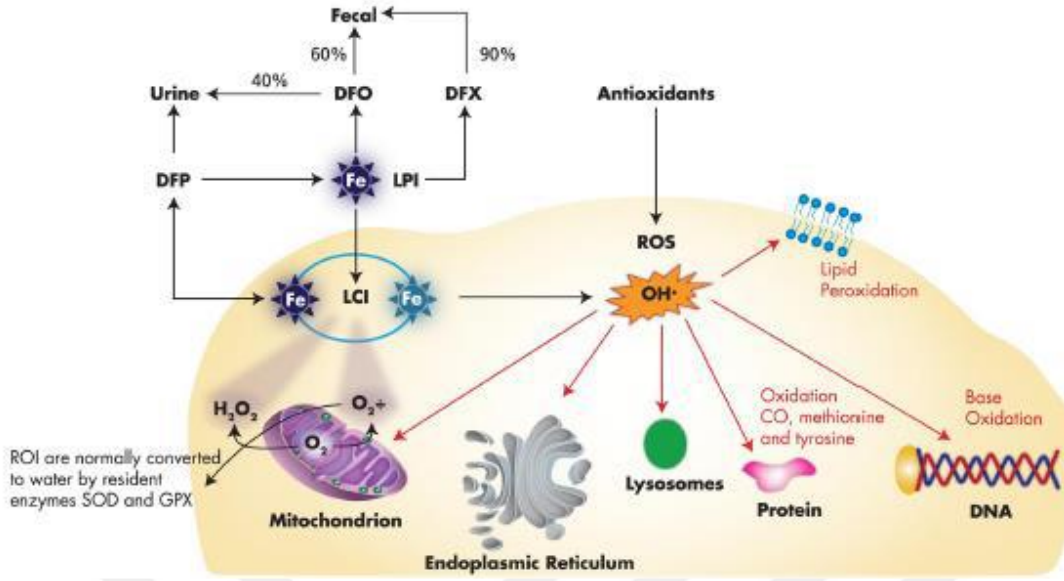
Normal erişkin bir erkekte ortalama 3-4 gram, kadınlarda 2,5-3 gram toplam demir bulunur. Vücuttaki demirin %60'ı hemoglobinde, % 10'u myoglobinde, %5'i hem içeren enzimlerde (katalaz, sitokromlar), demire bağlı enzimlerde, geri kalan % 20-25'i ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanmaktadır. Transferrine bağlı olarak transfer edilen demir çok az miktardadır⁵⁰.

Günde beslenme ile ortalama 10-20 mg demir alınmaktadır ve barsaklardan sadece 1-2 mg kadar emilmektedir. Vücut asıl demir ihtiyacını demiri tekrar tekrar kullanarak karşılamaktadır. Vücuttan demir kaybı menstruasyon, mukozal dökülme ile olup demir atılımı için özel bir mekanizma yoktur.

Normalde demir transferrin ile taşınır ve transferrinin demir saturasyonu %20-35 civarındadır. Ancak transfüzyona bağımlı anemilerde bu oran %100'e kadar çıkmaktadır.

Bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 mg demir içermektedir. Bir hastanın 3-4 haftada bir, 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu aldığı düşünülürse aldığı yıllık demir miktarı 1106-2320 mg/kg'dır⁵¹. Ayrıca yetersiz veya düzensiz transfüzyon uygulanan hastalarda barsaklardan demir absorpsiyonu da artacak ve bu yıllık 1-2 gr ek demir yükü oluşturacaktır²⁷.

Transferrinin taşıma kapasitesi aşıldığında transferrine bağlı olmayan demir (non- transferrin bound iron - NTBI) ortaya çıkar. NTBI albümin, sitrat, aminoasit, şekerler ve diğer küçük moleküller ile zayıf bağlarla bağlanıp normal transferrine bağlı demirden farklı davranır. NTBI'nin transferrine bağlı demire göre karaciğer ve kalbe 200 kat daha hızlı alındığı gösterilmiştir. Hücre içinde demir depolayan ferritinin kapasitesi aşıldığında, hücre içi labil demir fenton reaksiyonu ile serbest hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olur. Hidroksil radikalleri DNA ve proteinlere zarar vereceği gibi, lipid peroksidasyonuna, organellerde fonksiyon bozukluğuna da neden olur⁵² (Şekil 2).



Şekil 2: Hücre içi serbest demire bağlı oluşan oksijen radikallerinin etkilediği organeller ve antioksidan, şelatörlerin etki mekanizması²¹.

Eritrositlerde ise artmış demir yükü membranlarda birikerek hem proteini, ferritin, denatüre hemoglobin ve zar proteini olan Band3 ile birlikte hemikrom kompleksini oluşturur. Bu şekilde membranda biriken demir, membran peroksidasyonu yolu ile eritrositlerin harabiyetine neden olur.

Demirin bu zararlı etkileri serbest haldeyken gerçekleşmektedir. Proteinlere bağlı olan demir oksijen radikallerinin oluşmasına neden olmaz⁴⁴.

Demir metabolizması üzerine etkili “hepsidin” karaciğerden sentezlenir. Demir yükü arttıkça hepsidin sentezi de artar. Hepsidin, ferroportin reseptörüne bağlanır ve bunun sonucunda hücre yüzeyinde ferroportin reseptör sayısı azalır⁵³. Bu sayede hücre içine demir alımı ve barsaklardan demir emilimi azalmış olur. Ayrıca makrofajlardan demir salınımını azaltır.

Talasemi majörlü hastalarda inefektif eritropoezde yıkılan eritroid prekürsörlerden salınan büyüme faktörleri olan GDF 15 ve TWSG 1’in hepsidin sentezini azalttığı anlaşılmıştır. Ancak düzenli transfüzyon uygulanan hastalarda eritropoez baskılandığı için hepsidin sentezi artmaktadır⁵²⁻⁵⁴.

Demir birikiminin farklı organ sistemleri üzerinde birçok yan etkisi olduğu bilinmektedir (Tablo 3).

Tablo 3: Demir birikiminin organlar üzerindeki olası etkileri ⁵⁵.

Karaciğer	Kalp	Endokrin organlar
Portral fibrozis	Aritmi	Glukoz metabolizmasında bozulma,
Doku hasarı	Kardiyomegali	Diyabet
Siroz	Kalp yetmezliği	Hipofizer disfonksiyon: büyüme ve gelişme geriliği
	Perikardit	Osteoporozis
	Pulmoner hipertansiyon	Hipogonadotropik hipogonadizm,
	Restriktif akciğer hastalığı	Büyüme-gelişme geriliği,
		Cinsel olgunlaşmada bozukluklar
		Primer gonadal yetmezlik

Hepatik komplikasyonlar: Hepatomegali, talasemi hastalarında hem ekstramedüller hematopoez hem de demir birikimi sonucunda görülür. Transfüzyona sekonder oluşan hemosideroziste hedef organlardan birisidir. Karaciğerdeki demirin %98'i hepatositlerde birikir. Bunun sonucunda hepatosit hasarı, intralobüler fibrozis ve siroz meydana gelir.

Transfüzyon komplikasyonlarından viral enfeksiyonlar sonucu oluşan hepatitler de kronik karaciğer hastalığına neden olur. Talasemi hastalarında artan demir yüküne bağlı antiviral tedavinin etkinliği azalmıştır ve bunun sonucunda siroz ve hepatosellüler kanser gelişme hızı artmıştır²¹.

Endokrin komplikasyonlar: Beta talasemi majör hasta grubunda şelasyon tedavisini düzenli alanlarda kardiyak komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalite oranları azalmıştır. Bunun sonucunda endokrin komplikasyonlara bağlı morbidite sorunları daha öne çıkmıştır.

a. Büyüme geriliği: En sık görülen endokrin komplikasyonlardandır. Kronik anemi, şelasyon tedavisinin yan etkisi, büyüme hormonu salınımında bozukluklar, hipotiroidi, hipogonadizm, adrenal yetmezlik gibi birçok etkene bağlı

olarak gelişebilir. Özellikle büyüme hormonu replasmanı, tedavi edilebileceğinden hastaların endokrinolojik olarak yakın takip edilmesi önerilir⁴⁴.

b. Gecikmiş puberte: Gecikmiş puberteden sıklıkla adenohipofizde demir birikimine bağlı oluşan hipogonadotropik hipogonadizm sorumludur. Kadın hasta grubunda primer ve sekonder amenore sık görülür. Erkeklerde ise oligo-azospermi siktir ve bazal testosteron seviyesi düşüktür⁴⁴.

c. Hipotiroidi: Tiroid bezi, demir birikiminin sık görüldüğü endokrin organlardan olsa da, en sık asemptomatik olan primer subklinik hipotiroidi görülür. Erken dönem hipotiroidi ise yoğun şelasyon tedavisi ile düzeltilebilir.

d. Bozulmuş glikoz metabolizması: Pankreastaki demir birikimine bağlı meydana gelen insülin sentez ve salınımına sekonder diyabet sık görülen bir komplikasyondur. Beta talasemi majörlü hastalar erken yaştan itibaren “oral glikoz tolerans testi” ile takip edilmelidir. Glikoz intoleransı, uygulanmış olan transfüzyon miktarı, genetik yatkınlık, hastanın yaşı ile ilişkilidir^{56,57}.

e. Hipoparatiroidi: Hipokalsemi ve hiperfosfatemiye bağlı semptomatik hipoparatiroidi nadir bir komplikasyon olmakla birlikte asemptomatik elektrolit düzensizlikleri sık görülebilir. Bu elektrolit düzensizlikleri kardiyak komplikasyonlarda önemli olduğu için düzenli takip edilmelidir.

f. Osteoporoz /osteopeni: Talasemi hastalarında birçok farklı nedenlere bağlı olsa da en sık neden artmış eritropoeze bağlı oluşan kemik iliğinin ekspansiyonu ve korteks incelmesidir. Kırığa yatkınlık artmıştır. Bu yüzden talasemi hastalarının düzenli olarak kemik yoğunluğu ile takip edilmesi önerilir^{21,27}.

2.7. Talasemi Majör ve Kalp:

Talasemi hastalarında düzenli transfüzyon tedavisi başlamadan önce derin anemi, doku hipoksisi, transfüze edilen kandaki düşük 2,3 difosfogliserid oranları nedeniyle yüksek debili kalp yetmezliği görülmekte idi⁵⁸.

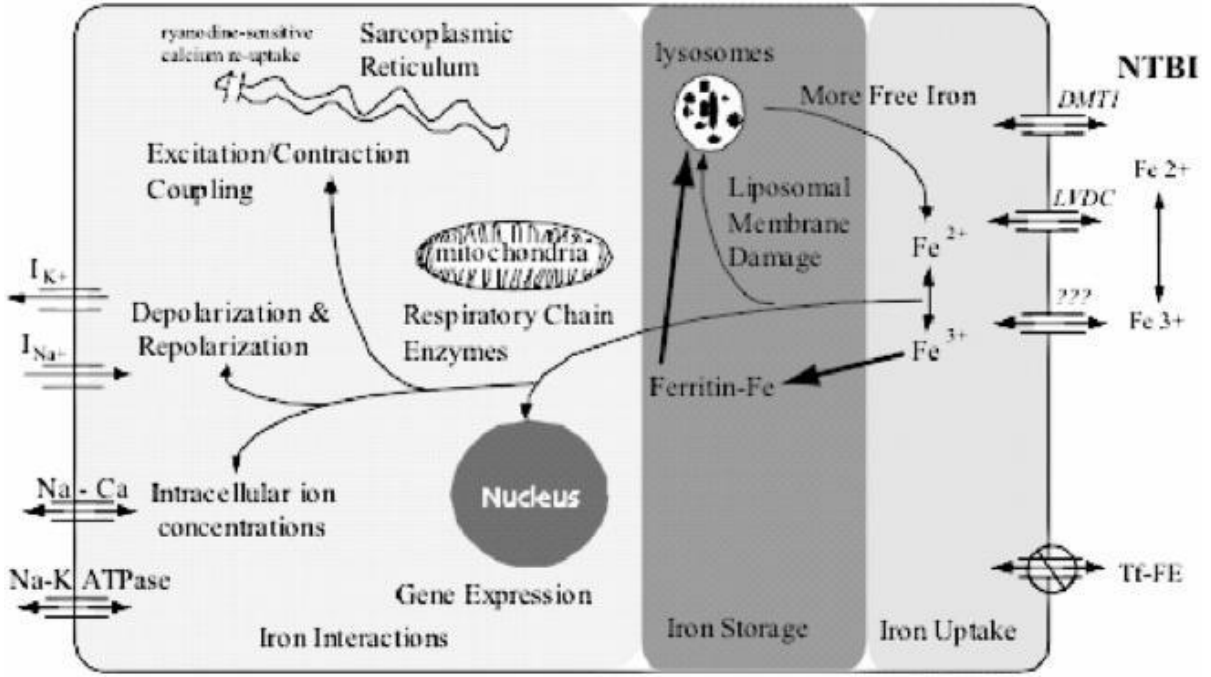
Ancak düzenli kan transfüzyonları ve gelişen şelasyon tedavileri ile daha önce ilk dekatta görülen ölümler artık 4. dekada kadar gerilemiştir. Kardiyak problemlere bağlı morbidite ve mortalite hala en önemli sorundur⁵⁹. Kardiyak problemler en sık düzenli şelasyon alamayan hastalarda görülmektedir. Kalp yetmezliği bulguları çıkana kadar sol ventrikül fonksiyonlarının normal sınırlarda kaldığı gösterilmiştir⁶⁰. Kalp yetmezliği gelişen hastaların şelasyon tedavisinden önce 3 aylık sağ kalım oranı %50'dir⁶¹. Bu sebeple talasemi hastalarında kalp yetmezliği gelişmeden, demir birikiminin ve yetmezliğe neden olacak problemlerin önceden tanınması ve gerekli tedavilerin planlanması yaşamsal önem oluşturmaktadır.

2.7.1 Artmış demir yüküne bağlı oluşan kardiyomyopatinin patofizyolojisi:

Transferinin kapasitesini aşan fazla demir (NTBI), kalp hücrelerinin içerisine voltaj bağımlı L tipinde Ca⁺ kanalları yolu ile girer. Hücre içerisinde demir, ferritin ile bağlanarak lizozomlara taşınarak zararsız hale getirilmiş olur. T2* MR sekansında bu formdaki demir anormal sinyal oluşturur. Hemosiderin ile fazla demir depolanır. Ancak bu iki mekanizmanın kapasitesini aşan demir ise hücre içerisinde labil olarak dolaşır. Labil hücre içi demir, Haber - Weiss reaksiyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Serbest oksijen radikalleri membran lipitlerinin peroksidasyonuna ve organellerde fonksiyon bozukluğuna neden olur.

İyon kanallarında iletimi bozarak kardiyak aritmilere, sistolik ve diyastolik disfonksiyonlara da yol açmaktadır. Ayrıca DNA'da da hasara neden olarak fibrozise ve apoptozise neden olabilmektedir.

Demir fazlasının kalp hücrelerindeki etkiler Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Kalp hücrelerinde fazla demir ve etkileri⁶².

Talasemi majörlü hastalarda artan demir yükü dilate ve restriktif tipte kardiyomyopatiye neden olmaktadır^{59,62,63}.

Makroskopik olarak myokardda kahverengi görünüm, kas tabakasında incelleme, kalp ağırlığının artması, atrium ve ventrikül genişlemesi izlenir. Mikroskopik olarak demirin önce miyozitlerde, ardından da bağ dokusunda biriktiği gösterilmiştir⁶³.

Ayrıca benzer kardiyak demir yüküne rağmen bazı hastalarda kardiyak bulguların daha belirgin olması geçirilmiş viral myokardit⁶⁴, genetik eğilim⁶⁵, antioksidan sistemlerde düzensizlikler⁶⁶ ve geçirilmiş perikardite⁶¹ bağlanmıştır.

2.7.2. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi:

Ekokardiyografi (EKO): M mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile kalp odacıklarının hacmi, boyutu, kitlesi hakkında bilgi edinilebilir. Sistolik fonksiyonlar ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (FS) ölçülerek değerlendirme yapılabilir⁶⁷. Talasemi majör hastalarında en erken diyastolik fonksiyon bozulurken,

sistolik disfonksiyon geç dönemlerde izlenir. Demir yükü arttıkça ventriküllerin kasılmasında azalma, EF’de düşme ve kalp odacıklarında genişlemeler saptanabilir⁶⁸.

Doku Doppleri: Normalde EKO kalp boşluklarındaki yüksek hız ve düşük amplitüdü kan akımı hakkında bilgi verirken, Doku Doppler tekniğinde kan akımı değil myokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketleri görüntülenmektedir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların ikisi de değerlendirilebilir^{69,70}.

Doku Doppleri ile yapılabilen ölçümler⁷¹ (Şekil 4):

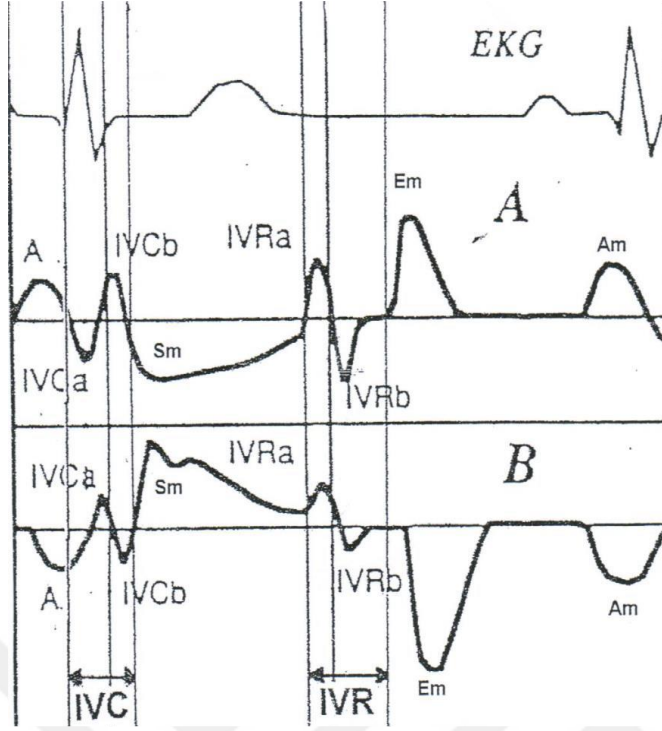
1. İzovolemik kasılma süresi (IVCT): Mitral ve aort kapağı kapandıktan sonra ventrikülün hacminde değişim olmadan kasılmaya bağlı basınç artarken, kalpte görülen dönme hareketine sekonder oluşan mono ya da bifazik dalgadır.

2. Ejeksiyon fazı (S): Aort kapağının açılmasıyla başlayan ve kapanmasıyla sonlanan zamanda görülen pozitif sistolik dalgadır.

3. İzovolemik gevşeme zamanı (IVGZ): Sistolün sonlanmasıyla, kalpte görülen dönme hareketine sekonder oluşur. Mono ya da bifazik olabilir. E dalgası başlangıcına kadar geçen süredir.

4. E dalgası (erken diyastolik faz): Erken diyastolik fazda myokarda görülen hızlı gevşeme sonucu apikal segmentte negatif olarak izlenen dalga E dalgasıdır. Erken diyastolik doluş sonrasında myokarda hareket olmadığı için doku Dopplerinde de dalga olmaz. Düz bir çizgi görülür

5. A dalgası (geç diyastolik faz): Apikal segmentte negatif olarak ölçülen A dalgası, atriyal kasılmaya bağlı kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketi nedeni ile oluşur.



Şekil 4: Doku Dopplerinde ölçülen dalgalar⁷¹.

Stres ekokardiyografi: Hastalarda egzersiz veya dobutamin infüzyonu sonrası EKO'da; EF'de %5'den daha fazla azalma, kısa bir dönemde kalp yetmezliği gelişeceğine dair bilgi verir⁶³.

Holter: 24 saatlik elektrokardiyogram (EKG) takibi; özellikle demir yükü fazla olan talasemi majör hastalarında sık görülen aritmilerin tanısında önemli bir yer tutmaktadır⁶³.

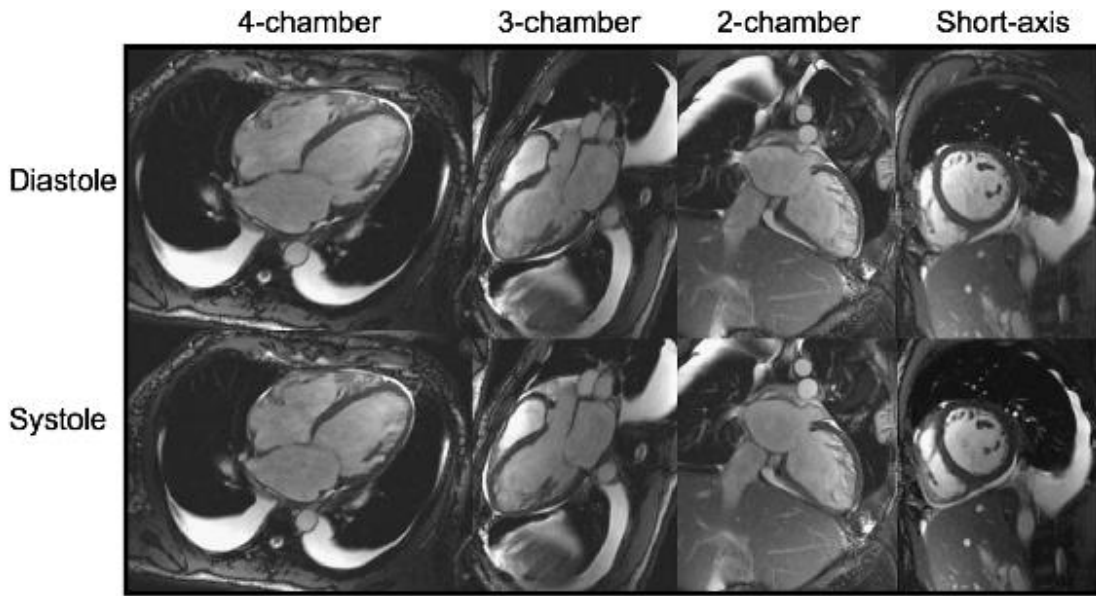
Kardiyak MRG ile fonksiyonel değerlendirme: Kardiyak MRG (KMRG) yüksek uzaysal ve temporal çözünürlük ile ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmede tekrarlanabilir özelliktedir ve yüksek doğruluk oranlarına sahiptir^{72,73}.

KMRG'de myokard ve kan ile kalp ve çevre dokular kontrast madde kullanılmadan birbirinden net bir şekilde ayrılabilir. Kalbin gerçek uzun ve kısa aks ekseninden elde edilen sine görüntüler ile kantitatif ve kalitatif fonksiyonel değerlendirilmeler yapılabilmektedir. KMRG'nin asıl üstünlüğü ise kantitatif fonksiyonel değerlendirmelerdir^{74,75}. Günümüzde KMRG, ventriküler sistolik

fonksiyonun noninvazif değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir^{7,76}.

Kardiyak MRG ile horizontal ve vertikal uzun eksendeki görüntüler, kesitlerin ventriküllerin santral kesimlerinden geçirilerek elde olunur.

Sol ventrikül fonksiyonunun KMRG ile değerlendirilmesinde, aksiyel kılavuz görüntü üzerinden mitral kapak ortasından ve kalp apeksinden geçecek şekilde vertikal uzun aks sine kesit planlanır. Vertikal uzun aks görüntülerden, mitral kapak ile apeks arası kısa aks kesit serisi elde edilir^{76,77} (Şekil 5).



Şekil 5: Sol ventrikül kardiyak MRG görüntü planları

Ventriküllerin uzun ve kısa aks görüntüleri üzerinden sistol sonu ve diyastol sonu fazlar belirlendikten sonra manuel ya da otomatik segmentasyon ile endokardiyal ve epikardiyal sınırlar çizilerek, sistol ve diyastol sonu hacimler hesaplanmaktadır. Oluşturulan görüntülerde EKG'nin kılavuz olarak kullanımı görüntü kalitesini etkiler. Ayrıca hastanın nefesini hep aynı seviyede tutması da görüntü kalitesini etkileyen bir diğer faktördür. Nefes düzeyinin aynı olması için hastalara ekspirasyon sonunda nefes tutturmak yaygın olarak kullanılan bir tekniktir⁷⁷.

Fonksiyonel değerlendirmede ventriküllerin ED ve ES volümleri, EF, strok volüm ve myokardiyal kitle gibi kantitatif global fonksiyonları Simpson metodu ile hesaplanabilmektedir^{7,76}.

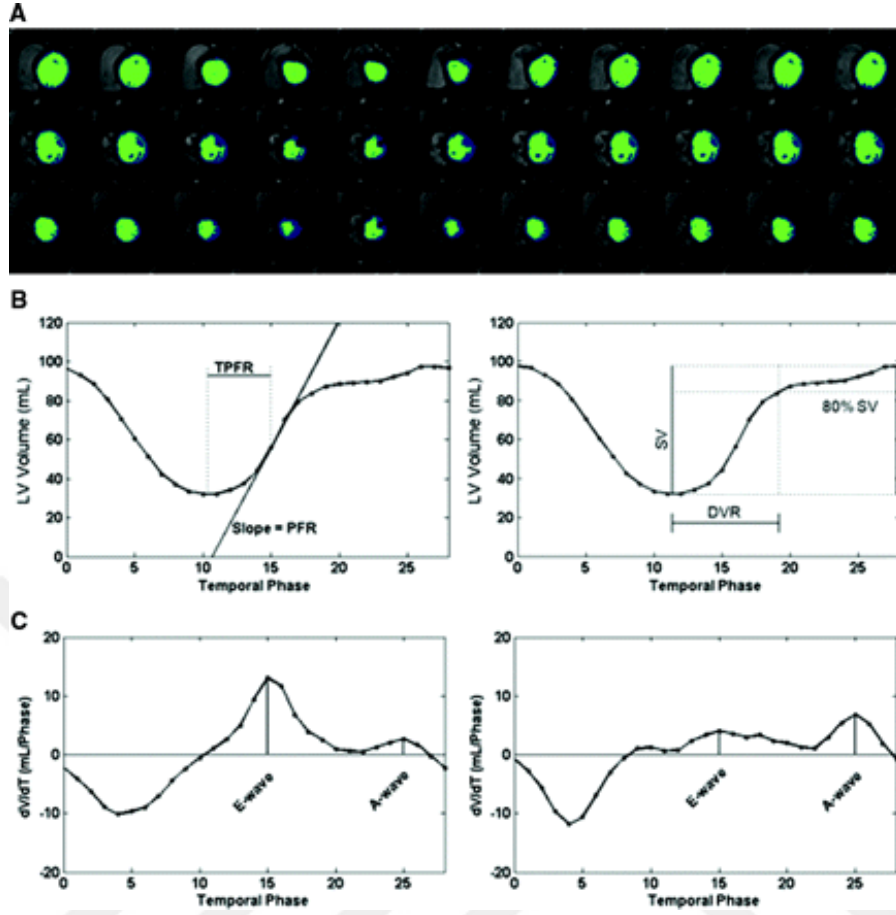
Kısa eksen görüntülerde ventriküler endokardiyal ve epikardiyal sınırlar çizildikten sonra (Şekil 3) kesit kalınlığı ve kesit arası mesafe (gap) kullanılarak kesitlerin hacimsel ölçümleri yapılmaktadır. Kısa eksen görüntülerde Simpson metodu ile yapılan hacim ölçümleri herhangi bir geometrik modele dayanmadığından en güvenilir fonksiyon belirleme metodudur. Ölçümün doğruluğu kesit kalınlığı ile ilişkilidir^{7,76}. Silindirik elipsoit (alan-uzunluk) metodu, Simpson metoduna alternatiftir.

Vertikal uzun eksen (iki odacık görüntü) ve horizontal uzun eksen (dört odacık görüntü) görüntüler kullanılabilir⁷⁷. Minör ve majör eksenlerde elde edilen uzunluklarla hesaplanır. Kardiyak MRG ile sistolik ve diyastolik fazda uzun eksenlerde endokardiyal sınırlar çizilerek ventrikül endokardiyal alanı, uzun eksen ventrikül boyutu elde edilebilmektedir. Ancak Simpson dışındaki diğer metotlar, daha kısa analiz zamanı avantajının yanında ventriküler geometrik varsayım dolayısıyla, geometrisi değişmiş veya bölgesel fonksiyon bozukluğu gösteren kalplerde hatalı sonuçlar verebilmektedir^{7,76}.

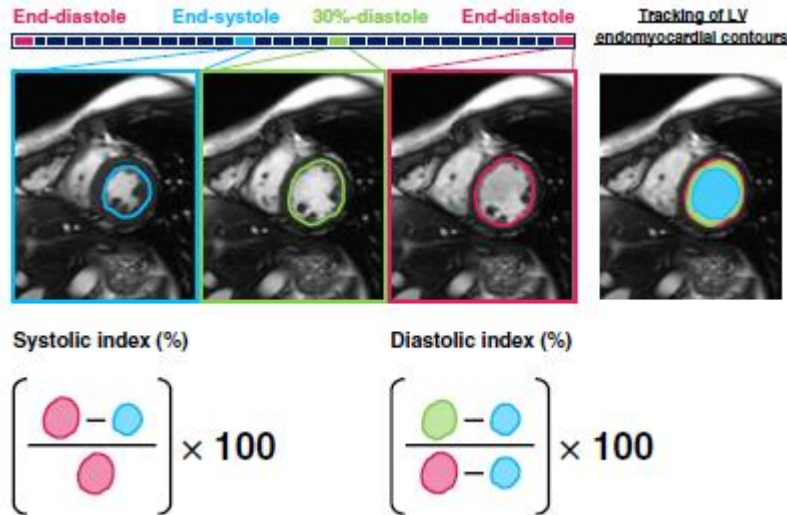
Diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede KMRG daha az kullanılsa da bu konuda yeni teknikler geliştirilmektedir. Volümetrik dolum eğrileri^{78,79}, faz-kontrast görüntüler⁸⁰, işaretleme (tagging)⁸¹, “strain encoded”⁸², fraksiyonel alan değişimi⁸³ gibi teknikler diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi amacı ile geliştirilmiştir. Ancak bu teknikler halen rutinde kullanılmamaktadır.

Volümetrik dolum eğrileri tekniğinde konvansiyonel sine kardiyak MR görüntüleri kullanılmaktadır. Ayrıca bir sekansa ihtiyaç bulunmamaktadır. Simpson metodu ile elde edilen hacim ölçümleri ile zaman arasındaki ilişki kullanılarak grafikler elde edilmektedir. Bu grafiklerden pik dolum oranı (peak filling rate-PFR), PFR zamanı, erken ve geç dolum oranları (ekokardiyografide mitral kapaktan ölçülen E ve A dalgaları) hesaplanabilmektedir^{78,79,84} (Şekil 6).

Fraksiyonel alan değişimi tekniğinde de konvansiyonel sine kardiyak MR görüntüleri kullanılmaktadır. Farklı bir sekansa ihtiyaç olmadığı gibi farklı bir yazılım da gerekmemektedir. Bu teknikte diyastol süresinin yüzde 30’unda ölçülen ventrikül volümü ile sistol ve diyastol sonu ventrikül volümleri kullanılmaktadır⁸³ (Şekil 7).



Şekil 6: Volümetrik dolum eğrilerinden PFR, PFR zamanı, E ve A dalgalarının hesaplanması⁷⁸.



Şekil 7: Fraksiyonel alan değişikliği tekniğinde diyastolik ve sistolik indeks hesaplanmasının formülü.

Klinik: Bu durum asemptomatik olabileceği gibi, kalp yetmezliğinin evresine göre egzersiz kapasitesinde azalma, güçsüzlük, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne gibi semptomlar görülebilmektedir⁶³.

2.7.3. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda şelasyon tedavisi;

Talasemi hastalarında kardiyak demir yükü fazla olan grupta yoğun ve etkili şelasyon tedavisi ile kardiyak yetmezlik ve aritmiler önlenmektedir. İleri evre olgularda bile, kardiyak yetmezliği bulunan hastalarda, bulgularda şelasyon tedavisi ile düzelme görülebilmektedir.

İleri evre kalp yetmezliği bulunan hastalarda; DFO 60-80 mg/kg/gün dozunda 24 saat sürekli infüzyon ve 75-100 mg/kg dozunda DFP ile kombine tedavi uygulanmaktadır.

Desferoksaminin sürekli 24 saat infüzyon şeklinde verilmesinin nedeni, DFO kesildikten sonra labil demirin birden yüksek seviyelere çıkması sonucu kalp üzerinde toksik etki yaratabileceği düşüncesidir^{27,32}.

2.8. Talasemili Hastalarda Demir Yükü Tayini:

2.8.1. Serum ferritin düzeyi:

Plazma ferritin düzeyi vücut demir depolarını yansıtmaktadır^{85,86}. Ayrıca ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için; enflamatuar olaylar, maligniteler ve karaciğer hastalıkları ferritin düzeyinde değişikliklere neden olabilmektedir. C vitamini eksikliğinde ise ferritin düzeyleri düşük çıkabilmektedir³². Ancak uygulamasının kolay, ucuz ve güvenilir bir test olması nedeniyle talasemi hastalarında şelasyon tedavisinin etkinliği ve demir yükünü öngörmede kullanılır¹. Şelasyon tedavisi sırasında ferritin seviyesinde hızlı düşüş izlenebilir ancak dokulardaki demir bu kadar hızlı bir şekilde azalmaz. Devamlı yüksek (>2500 ng/ml) ferritin düzeyi saptanan hastalarda kalbin etkilenme oranı yüksek (% 75) olarak

bildirilmişken, ferritin düzeyi daha düşük olan grupta (< 1000 ng/ml) kalp yetmezliği riski daha düşük bulunmuştur²⁹. Karaciğer demir yükü ile ferritin seviyesinin korele olduğu⁸⁷ ancak kalpteki demir birikimi ile serum ferritini ve karaciğer demir birikimi arasında korelasyon olmadığı bildirilmektedir^{88,89}.

2.8.2. Karaciğer demir tayini:

Vücuttaki demirin büyük bölümü karaciğerde depolandığı için vücuttaki genel demir yükünü değerlendirmek amacı ile karaciğer demirinin tayini önemlidir. Karaciğerdeki demir oranı biyopsi, T2* MRG ve Super-Conducting-Quantum-Interference-Device (SQUID) tekniği ile tespit edilebilir.

2.8.2.1. Karaciğer biyopsisi:

Karaciğer biyopsisinde elde edilen örnekten demirin anatomik absorpsiyonu veya emisyon spektrometresi ile kimyasal olarak ölçüm yapılabilir. Bu şekilde elde edilen değer, karaciğer demir konsantrasyonunu (Liver iron concentration – LIC) miligram cinsinden demirin, gram cinsinden kuru karaciğer miktarına oranı şeklinde ifade eder. 1,8 - 7mg/ gr arası düşük - orta riskli, 7-15 mg/gr arası orta - yüksek riskli, 15 mg/gr'in üzerinde değerler ise çok yüksek riskli olarak kabul edilmektedir⁹⁰. Bu değerlerden aşağıdaki formül ile toplam vücut demiri hesaplanır.

$$\text{Vücuttaki toplam demir miktarı (mg/kg)} = 10,6 \times \text{LIC (mg/g)}$$

Karaciğer biyopsisi ile ayrıca karaciğer histopatolojisi ile ilgili bilgi de elde edilmiş olunur. Ancak sirozlu hastalarda fibrozise sekonder homojen demir dağılımı olmayacağı için ölçüm doğru yapılamayabilir. Ayrıca invaziv ve ağırlı bir işlem olup, kanama ve pnömotoraks gibi komplikasyonları da bulunmaktadır^{27,32}.

2.8.2.2. Karaciğer T2* MRG:

Karaciğer demir yükü MR ile doğru bir şekilde ölçülebilir. Karaciğer biyopsisi ile T2* MR ölçümlerinin korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, çekim esnasında kardiyak kesitler alınarak kardiyak demir yükü de ölçülebilmektedir⁹¹.

1,5 Tesla MR cihazlarında T2* zamanının 6,3 msn'nin üzerinde ölçülmesi normal olarak kabul edilmektedir. Ayrıca T2* zamanından hesaplanan R2* (1000/T2*) değeri ile karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) aşağıdaki formülle hesaplanabilmektedir⁹².

$$LIC(\text{in mgr/gr}) = 0.0254 \times R2*(1.5T) + 0.202.$$

LIC değerinin 4 mg/g'ın altında olması normal olarak kabul edilmiştir⁹³.

3 Tesla MR cihazında ölçülen T2* zaman değerleri ile 1,5 Tesla MR cihazında ölçülen T2* zaman değerleri arasında ilişki aşağıdaki formülle gösterilmiştir⁹⁴.

$$R_2^*(3T, C_{Fe}) = \frac{(R_2^*(1.5T, C_{Fe}) + 11)}{2.0}$$

3 Tesla MR cihazında ölçülen değerler, yukarıdaki formül ile korele edildiğinde T2* zamanının 3,3 msn'nin üzerinde olması normal olarak kabul edilmektedir.

2.8.2.3. Super- Conducting Quantum Interference Device (SQUID):

Karaciğer demir ölçümü için başarılı, invaziv olmayan bir tetkik olsa da çok pahalı ve uygulanması zor bir teknoloji olması nedeniyle tercih edilmemektedir⁴⁴.

2.8.3. Kardiyak Demirin Tayini:

2.8.3.1. Endomyokardial biyopsi:

Komplikasyon olasılığı oldukça yüksek bir tetkik olup demir birikiminin kalpte homojen olmayan dağılımından dolayı doğru sonuç vermeyebilir^{27,32}.

2.8.3.2. Kardiyak T2* MRG ölçümü:

Kalp demir yükü, karaciğer demir yükü gibi MRG ile doğru bir şekilde ölçülebilmektedir. Görüntü alanına giren karaciğerden de eş zamanlı olarak ölçüm yapılabilmektedir. Kardiyak demir birikimine bağlı oluşan komplikasyonlar, talasemili olgularda mortalitenin en sık nedeni olduğu için kardiyak demir

birikiminin düzenli bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. Demir birikiminin düzeyine göre şelasyon ilaçları arasında değişiklik yapıp doz ayarlanmaktadır.

1,5 Tesla MR cihazlarında ölçülen T2* zamanı 20 msn'nin üzerinde ise normal olarak kabul edilirken, 3 Tesla MR cihazlarında bu değer yaklaşık 12 msn'dir. 1,5 Tesla cihazlar ile 3 Tesla cihazlar arasında ki T2* zaman dönüşümü, aşağıdaki formülde gösterilmiştir⁹⁴.

$$R2^* (3 T, C_{Fe}) = 2 R2^* (1,5 T, C_{Fe}) - R_{d-d}$$

R_{d-d} değeri organdan organa değişmekle birlikte kalp için 15±4 saniye⁻¹ olarak belirtilmiştir⁹⁴.

2.9. Manyetik Rezonans Temelleri ve Fiziği:

2.9.1. Manyetik rezonans fiziği:

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme radyo frekans adı verilen radyo dalgaları ile çalışan kesitsel görüntüleme yöntemidir. Radyo frekans (RF), elektro manyetik radyasyon grubunda yer alan bir enerji türüdür.

2.9.1.1. Atom, madde, manyetizma:

Atom nükleusundaki proton ve nötronların kendi eksenleri etrafında dönmeleri ile (spin hareketi) “nükleer manyetizma” oluşmaktadır. MR’da görüntü bu manyetizma kullanılarak oluşturulur. Ancak her atomda nükleer manyetizma görülmez. Nükleer manyetizmanın oluşması için proton ve nötron adetlerinin tek sayıda olması gerekmektedir. Bu özelliğe sahip atomların bazıları Tablo 4 belirtilmiştir⁹⁵.

Tablo 4: Nükleer manyetizma özelliği olan elementler⁹⁵.

NÖTRON SAYISI	PROTON SAYISI	İZOTOP	ELEMENT
1	0	H1	Hidrojen
1	1	H2	Hidrojen
6	7	C13	Karbon
7	7	N14	Nitrojen
7	8	N15	Nitrojen
8	9	O17	Oksijen
9	10	F19	Florin
11	12	Na23	Sodyum
12	13	Mg25	Magnesium
15	16	P31	Fosfor
17	18	C135	Klor
17	20	C137	Klor
19	20	K39	Potasyum

Atomda oluşan manyetizma sadece yüklü nükleonlara (proton-nötron) bağlı olarak oluşmaktadır. Nükleusun etrafında dönen elektronlar da manyetizmayı etkilemektedir. Atomdaki partiküllerin oluşturduğu manyetik moment kütleleri ile ters orantılıdır. Protonun kütlesi elektronun kütlesinden 1837 kat daha büyüktür. Bu nedenle elektronların oluşturduğu manyetik moment, nükleusların oluşturduğu manyetik momenti belirgin şekilde etkileyebilmektedir. Nükleusta oluşan manyetik moment, elektronların nükleusa uzaklığının küpü ile ters orantılıdır. Yani elektronların oluşturduğu manyetik moment nükleusa yaklaştıkça artmaktadır. Hidrojen atomunda elektronlar diğer atomlara göre nükleusa daha fazla yaklaşabildiği için bu etki daha fazla görülebilir. Elektronların manyetizma üzerine oluşturduğu bu etkiler atomun manyetik duyarlılığını belirler ve kimyasal çift olayına neden olur⁹⁶.

3 tip manyetik duyarlılık vardır diamanyetik, paramanyetik ve ferromanyetik.

Diamanyetik atomlarda elektron çemberinde çift sayıda elektron vardır. Bu elektronlar ters yönde hareket ederek etkilerini sıfırlarlar ve manyetizma oluşmaz. Ancak güçlü bir manyetik alanın içerisine konduklarında elektronların diziliminde değişiklikler olur ve yönü dış manyetik alanın yönüne ters olan küçük bir

manyetizasyon meydana gelir. Karbon ve hidrojenin diamanyetik özelliği sayesinde çoğu organik molekül diamanyetik özellik gösterir.

Paramanyetik atomların son elektron çemberinde tek sayıda elektron bulunur. Elektronların oluşturduğu manyetizma nötralize edilemediği için atom tek başına güçlü bir manyetik alan olmasa da manyetizma oluşturabilir. Ancak atomların oluşturduğu elementte atomların manyetizma vektörlerinin rastgele dağılım göstermesi ve birbirlerini nötralize etmeleri nedeni ile manyetizma göstermez. Bu atomlar güçlü manyetik alana konduklarında belli bir düzene girip manyetik alan vektörü ile aynı yönde manyetizma oluştururlar ve lokal manyetik etkiyi artırır. Moleküler oksijen (dış yörüngesinde çift sayıda elektron bulundurmasına rağmen), bazı kan yıkım ürünleri, gadolinyum içeren kontrast maddeler paramanyetik özellik gösterirler.

Ferromanyetik atomlar ise paramanyetik etkili atomlar gibi davranırlar ancak dış manyetik alana ileri derece duyarlıdırlar. Zayıf dış manyetik alanda bile güçlü manyetizma oluştururlar ve dış manyetik alan uzaklaştırılırsa bile manyetizasyonları devam eder. Demir, nikel, kobalt bu gruptadır.

Manyetik rezonans görüntülemeye hidrojen atomu, tek proton içermesine bağlı en güçlü manyetik dipol hareketine sahip element olması ve vücutta çok fazla miktarda bulunması nedeniyle kullanılır. Bu özellikleri nedeniyle hidrojen atomundan vücutta bulunan herhangi bir atomdan elde edilen sinyalin 1000 katı fazla sinyal elde edilir.

2.9.1.2. Presesyon hareketi:

Manyetik alan dışında hidrojen dipolleri rastlantısal dizildikleri için manyetizasyon oluşturmazlar. Güçlü bir manyetik alan içerisinde ise, manyetik alan vektörüne paralel ve anti-paralel şekilde dizilirler. Paralel dizilen protonlar daha az enerji harcamaları gerekeceği için düşük enerjili, anti-paralel dizilen protonlar ise daha fazla enerji harcayacakları için yüksek enerjili olarak tanımlanır. Paralel dizilenler anti-paralel dizilenlerden bir Tesla gücündeki manyetik alanda sadece

milyonda bir kaç dipol fazladır. Bu farka, dokunun denge manyetizasyonu denir (M_0) ve dış manyetik alanın (B_0) gücü ile doğru orantılıdır.

Protonlar güçlü manyetik alana girdiklerinde paralel ve anti-paralel konuma geçerken aynı zamanda B_0 vektörü etrafında da topaç ve salınım hareketine benzer şekilde hareket ederler. Bu dönüşe presesyon denir ve manyetik alan gücü ile presesyon frekansı doğru orantılıdır. Protonların presesyon frekansı Larmor denklemi ile hesaplanır.

$$W_0 = \gamma \cdot B_0$$

W_0 =presesyon frekansı (MHz)

B_0 =manyetik alanın gücü

γ = giro manyetik sabit

Giromanyetik sabit her atom için farklıdır. Hidrojen atomu için bu sabit 42,58 MHz/tesla, karbon 13 için ise 10,7 MHz/tesla'dır.

2.9.1.3. Doku manyetizasyonunun ölçümü:

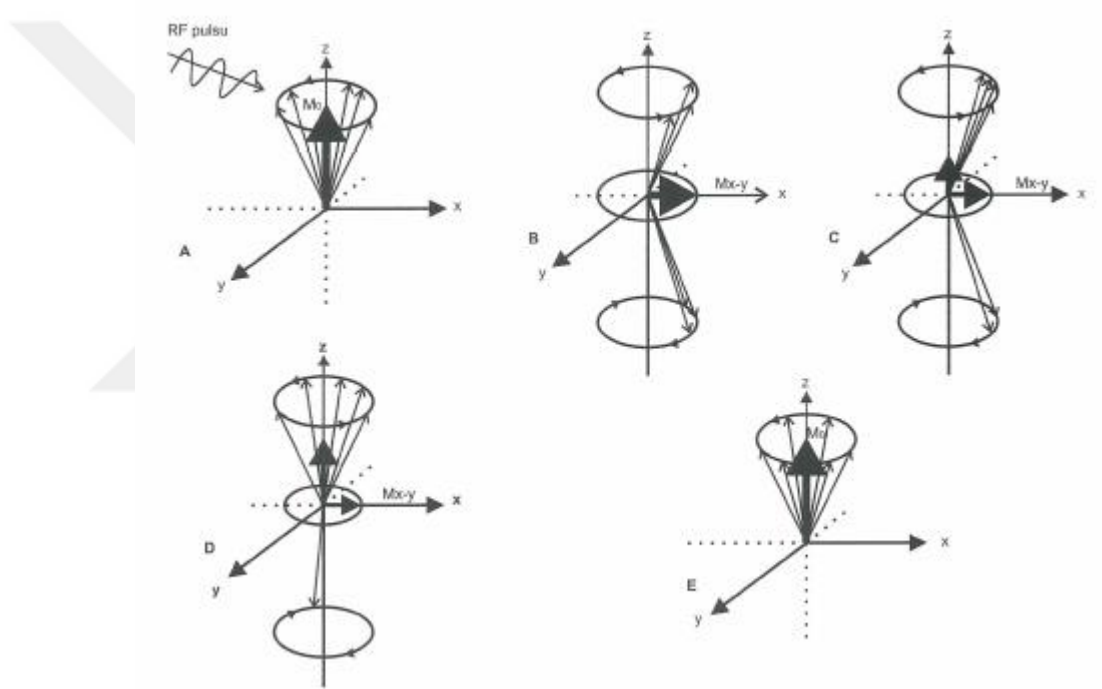
Doku manyetik alana konulduğunda, manyetik alana paralel oluşan longitudinal manyetizasyon B_0 'dan milyonlarca kat daha az olduğu için longitudinal manyetizasyonu ölçmek çok zordur. Bu yüzden dokunun manyetizasyonu ancak B_0 yönüne dik bir düzlemde ölçülebilir.

Dokunun longitudinal manyetizasyonunu B_0 yönüne dik bir düzleme getirmek, presesyon yapan spinlerle aynı frekansta bir radyo frekans dalgası gönderilerek sağlanabilir. Presesyon yapan bazı atomların aynı frekanstaki radyo frekans dalgasından enerji absorbe etmeleri sonucu konum değiştirip ardından bu enerjiyi ortama vererek eski konumlarına dönmelerine rezonans denir. Bu olayın iki sonucu vardır: 1) Paralel dizilen atomların bazıları anti-paralel konuma geçerler. 2) Manyetik alandaki tüm paralel ve anti-paralel atomlar aynı faza geçerler. Sonuç olarak hepsinin vektörleri aynı yönü gösterir.

Paralel ve anti-paralel atomların sayılarını eşitleyecek güç ve sürede RF pulsu gönderildiğinde, longitudinal manyetizasyon kaybolur ve aynı fazda olan atomlar X-

Y düzleminde bir vektör oluşturur. Bu vektör longitudinal vektöre (M_0 vektörü) dik olduğu için bunu sağlayan RF pulsuna “90 derecelik RF pulsu” denir.

Radyo frekans pulsu kesildiğinde 1) Anti-paralel konuma geçen spinler aldıkları enerjiyi çevrelerine aktararak daha düşük seviyedeki paralel konuma geçmeye başlarlar ve bu longitudinal manyetizasyonun yeniden oluşmasını sağlar. 2) 90 derece RF pulsu ile oluşan transvers manyetizasyon Larmor frekansında presesyona devam eder (Şekil 8). Faraday'ın indüksiyon yasası gereğince dönen bir manyetik çubuk elektrik akımı oluşturur ve bu uygun bir yere konan sargı ile ölçülebilir. Ölçülen bu alternatif akım MR sinyalidir.



Aynı fazda (in-faz) presesyon yapan atomların in-faz durumu zamanla bozulur. Bu şekilde sinyal zayıflar ve sonunda biter.

2.9.2. T1, T2 ve T2* relaksasyonları:

T1: 90 derece RF pulsundan hemen sonra longitudinal manyetizasyon sıfırdır. RF pulsu kesildikten sonra paralel konumdan anti-paralel konuma geçen dipoller çevrelerine enerji transfer ederek eski durumlarına geri dönerler. Bu şekilde longitudinal manyetizasyon oluşması yeniden kazanımdır (recovery). Bu yeniden kazanım hızı T1 olarak tanımlanır. T1 bu sürenin tamamı değil longitudinal manyetizasyonun %63'ünün yeniden kazanımı için geçen süredir.

T2: 90 derece RF pulsundan sonra oluşan transvers manyetik vektörü önceki longitudinal manyetik vektörüne eşittir. RF pulsu kesildikten sonra defaze olmaya başlayan atomlar transvers manyetizasyonun azalmasına neden olur. Belli bir zaman sonra her atomun tam tersi yönde presesyon yapan bir atom olur ve transvers manyetizasyon sıfırlanır. Dokunun yapısından kaynaklanan bu sinyal kaybı hızına, T2 relaksasyon süresi denir. Bu süre transvers manyetizasyonun tam olarak bitmesi değil, 90 derece RF pulsundan hemen sonraki vektör değerinin %63'ünü kaybettiği süredir. Bu, bir serbest sönümlenme (free induction decay- FID) olayıdır.

Transvers manyetizasyonu etkileyen birçok neden vardır. Manyetik alanın inhomojen olması, sinyalleri lokalize etmek için kullandığımız gradientler ekstrensek nedenlerdir. Bu faktörler uygun RF pulsları ve gradientler uygulanarak önlenebilir. Defaze olmayı sağlayan diğer bir neden dokunun kendisinden kaynaklanan intrinsek olarak adlandırdığımız atomlar arasındaki küçük etkileşimler ve makro moleküller tarafından oluşturulan mikroskobik seviyede rastlantısal dalgalanmalar gösteren manyetik çevredir. İntrensek nedenler önlenemez.

T2 değeri hiçbir zaman T1 değerinden uzun olamaz. T1 relaksasyon süreleri B_0 ile doğru orantılı iken T2 relaksasyon süreleri B_0 'dan bağımsızdır.

T2*: Defaze olmayı hızlandıran ekstrensek nedenler düzeltilmediği şartlarda defaze olma süresi daha kısadır. Bu zaman sabitine ise T2* denir. Manyetik alan

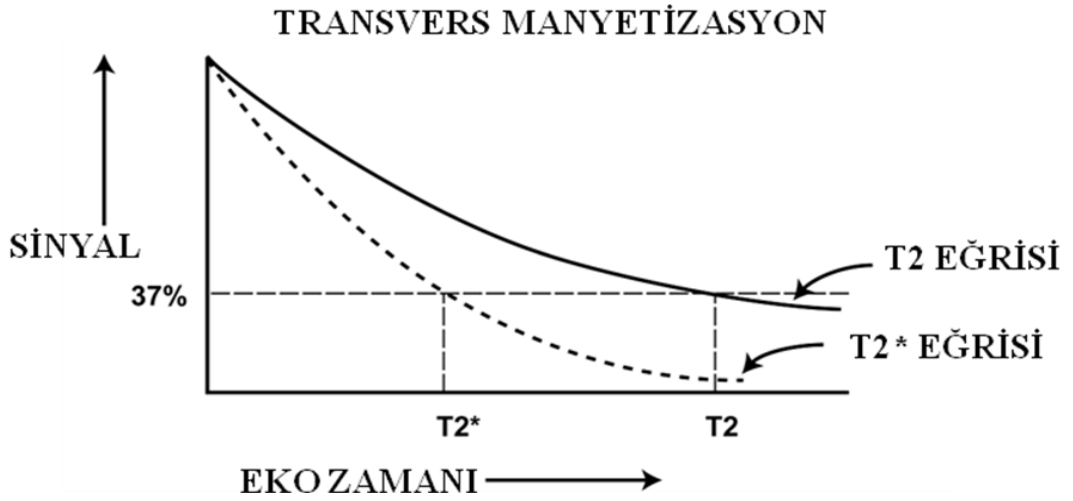
inhomojenitesi dış nedenlerle olabileceği gibi metalik cisimler (protez), hava, kalsiyum, kanama elemanları gibi dokuya ait nedenler tarafından da oluşturulabilir. T2 spin eko (SE), T2* ise gradiyent eko (GRE) puls sekanslarının sinyal kaybı şeklindedir.

2.9.3. Gradiyent eko:

Gradiyent eko sekansı transvers manyetizasyon kaybının T2* relaksasyon zamanı ile oluşturulur. Transvers manyetizasyonun %63'ünün kaybolup %37'sinin kaldığı zamana T2 relaksasyon zamanı denir. Transvers manyetizasyon atomların defaze olmaları ile kaybolmaktadır. Atomların defaze olma hızları primer olarak intrinsek nedenlere bağlıdır. Komşu protonların kendi aralarındaki etkileşimlere bağlı (spin-spin relaksasyon) irreversibl olarak defaze olmalarına intrinsek nedenler denir.

Ayrıca düzeltilebilen lokal manyetik alan inhomojenitesi, kimyasal shift, gradiyent uygulanması ve dokular arasındaki manyetik suseptibilite ekstrinsek nedenlerdir. Ekstrinsek nedenler 180 derece puls uygulanarak spin eko sekansında önlenir. Buna bağlı olarak spin eko sekansı “gerçek” bir T2 relaksasyon sekansıdır.

Gradiyent eko sekansında ise 180 derece RF pulsü yoktur. Buna bağlı olarak ekstrinsek nedenler önlenmemiş olur. Transvers manyetizasyonun bu şekilde kaybolmasına T2* relaksasyon denir. T2* relaksasyonu “gerçek” T2 relaksasyonu ve manyetik alan inhomojenitelerine bağlı oluşan relaksasyonun kombinasyonudur. T2*, T2'den gradiyent ekoda protonların daha hızlı defaze olmaları nedeniyle daha kısadır (Şekil 9).



Şekil 9: T2 ve T2* relaksasyon eğrileri. T2* her zaman T2'den daha kısadır⁹⁷.

Bu ilişki;

$$1/T2^*=1/T2+ \gamma \Delta \beta_{inhomojenite} \quad \text{formülü ile açıklanabilir}^{98}.$$

γ =giromanyetik sabit

$\Delta \beta_{inhomojenite}$ = voxel boyunca oluşan magnetik alan inhomojenitesi

GRE sekansı eko zamanı (TE), flip açısı (flip angle, FA) ve tekrarlama zamanı (repetetion time, TR) parametreleri kullanılarak T2* relaksasyonuna daha sensitif hale getirilebilir. T2* ağırlıklı sekanslarda karakteristik özelliklerine bağlı olarak defaze olan lezyon veya alanlar karanlık (siyah) alanlar olarak görülür⁹⁷.

GRE sekansları koherent (refocused transverse magnetization) ve inkoherent (spoiled residual transverse magnetization) olmak üzere iki geniş gruba ayrılır. Koherent GRE sekansında geriye kalan transvers manyetizasyon refokuslanır ve birkaç tekrarlayan siklus sonucunda transvers manyetizasyonun denge durumuna (steady-state) geçmesine neden olur. İnkoherent GRE sekanslarında ise geriye kalan transvers manyetizasyon RF uygulanarak yok edilir ve böylelikle bir sonraki sıklusa devreden bir transvers manyetizasyon kalmaz⁹⁹.

T2* zamanı, RF pulsundan sonra başlayan ve zamanla beraber hızlı bir şekilde artan defaze olma durumuna bağlıdır. Uzun TE zamanında sinyal kaybı da büyük olacaktır. Buna bağlı olarak TE arttıkça daha fazla atom defaze olacağı için

T2* sensitivitesi artacaktır. FA değeri küçük tutulduğunda ise T1 değerlerinden bağımsız olarak longitudinal manyetizasyon tama yakın relakse durumdadır. Küçük FA değeri ile T1 etkileri azaltılarak T2* değişiklikleri dominant hale gelecektir. Ayrıca TR'nin uzun tutulması da T1 etkisini azaltacaktır. Kısaca T2* ağırlıklı gradiyent eko sekansı küçük FA, uzun TE ve uzun TR değerleri kullanılarak elde edilebilir⁹⁷.

T2* sensitivitesini arttıran diğer faktörler voksel alanının büyük olması ve manyetik alan gücünün yüksek olmasıdır. Bu iki faktör de, defaze olmayı arttırarak suseptibilite etkisini belirginleştirir. 2 boyutlu (2D) gradiyent eko sekansları, 3 boyutlu (3D) gradiyent eko sekansları ile karşılaştırıldığında 2D gradiyent eko sekanslarında daha kalın kesit kalınlığı kullanılması nedeni ile (voksel boyutunun artması anlamına gelir) implantlara, hava-doku komşuluğunda oluşan suseptibilite artefaktlarına daha duyarlıdır.

Gradiyent eko sekansları günlük hayatta kullanılan birçok MR sekansının temelini oluşturur. Suseptibilite ağırlıklı görüntüleme (SWI), perfüzyon, fonksiyonel ve demir yükü görüntüleme bunların bazılarıdır.

2.9.4. Demir yükü görüntüleme:

Demir yükü olan dokularda yüksek moleküler ağırlığa sahip ferritin-hemosiderin ve ferrioksamin gibi demir kompleksleri ile su molekülleri arasındaki etkileşim sonucu defaze olayı daha hızlı olur ve transvers manyetizasyon daha hızlı kaybolur¹⁰⁰. Ferrioksamin DFO'nun hücre içine alınması ile oluşur ve ekstrahepatik dokularda aktif atılım olmadığı için birkaç gün boyunca kalır¹⁰¹. Ferrioksamin bazlı ajanlar T2* etkileri nedeniyle geçmişte kontrast madde olarak da kullanılmıştır¹⁰². Bu etkileşim sonucunda demir yüklü dokuda sinyal kaybı olur ve daha siyah gözükür. Beklenildiği gibi gradiyent eko sekansı atomların defaze olmasına daha duyarlıdır. Bundan dolayı da dokuda demir yükü tanısının konması ve derecelendirilmesinde diğer sekanslara göre daha duyarlıdır¹⁰³.

Demir birikimi olan dokularda T2* relaksasyon artışı “inner sphere” ve “outer sphere” teorileri ile açıklanmaktadır^{104,105}. “Inner sphere” teorisinde demir içeren proteinlere bağlı su moleküllerindeki protonların relaksasyonunun, demir

moleküllerindeki elektronların spinlerine bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. Demir içeren proteinlere bağlı su protonlarındaki relaksasyon artışı serbest su protonlarına su veya proton değişimi ile taşınır¹⁰⁶. “Outer sphere” teorisinde ise manyetik alan gradiyentlerinin demir içeren proteinlerin etrafında faz kaybını ve komşu serbest su protonlarında relaksasyon artışını fazlalaştırdığı düşünülmektedir¹⁰⁴.

Doku demirini değerlendiren metotları iki ana gruba ayırabiliriz: Sinyal intensite oranı (SİO) metodu ve relaksometri metodu. Değişik teknikler tanımlanmıştır: T2 ağırlıklı (spin eko) ve T2* ağırlıklı (gradiyent eko) sekanslarda SİO bazlı ölçüm, relaksometri tekniği ile T2 veya T2* zamanı ölçümü ve hibrid relaksometri tekniği.

2.9.4.1. Sinyal intensite oranı metodu:

Sinyal intensite oranı metodunda demir yüklü hedef organ (örneğin karaciğer, kalp) sinyal intensitesinin, referans bir dokunun (örneğin kas, yağ) sinyal intensitesine veya gürültüye bölünmesi ile hesaplanır. Sadece karaciğerde değil dalak, pankreas, hipofiz, kemik iliği ve abdominal lenf nodları gibi diğer organlarda da demir yükünü ölçmek için kullanılabilir¹⁰⁷⁻¹¹³. Sinyal intensite ölçümü aynı kesitte ilgili alan ölçümü (region of interest-ROI) tekniği kullanılarak yapılır. Karaciğer, dalak, pankreas gibi büyük organlarda vasküler yapılardan ve hareket artefaktlarından kaçınılarak birden çok ROI çizilerek yapılır. Karaciğerin SİO tekniği değerlendirilmesinin geliştirilmesinde referans olarak değişik dokular denenmiştir ancak paraspinal kaslar minimum intensite değişikliği gösterdiği ve yüksek duyarlılığa sahip olduğu için en iyi tercih olduğu bilinmektedir¹⁰⁷.



Şekil 10: SİO metodunda orta dereceli demir birikimi olan hastada alınan T2 ağırlıklı GRE (TR=120 msn, TE=14 msn, FA=20°) (A), PD ağırlıklı GRE (TR=120 msn, TE=4 msn, FA=20°) (B), T1 ağırlıklı GRE (TR=120 msn, TE=4 msn, FA=90°) (C) sekanslarında görüntülerin tümünde karaciğer sinyal intensitesinin paraspinal kas sinyal intensitesinden düşük olduğu görülüyor¹¹⁴.

En sık kullanılan protokol farklı TE zamanları ile 4 GRE sekansı (T1 ağırlıklı, PD ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve uzun TE zamanlı T2 ağırlıklı) ve T1 ağırlıklı spin eko sekansından oluşmaktadır (Şekil 10). Demir yükü hesabı için sinyal intensitesi sekansların hepsinde ölçülmektedir ¹⁰⁷.

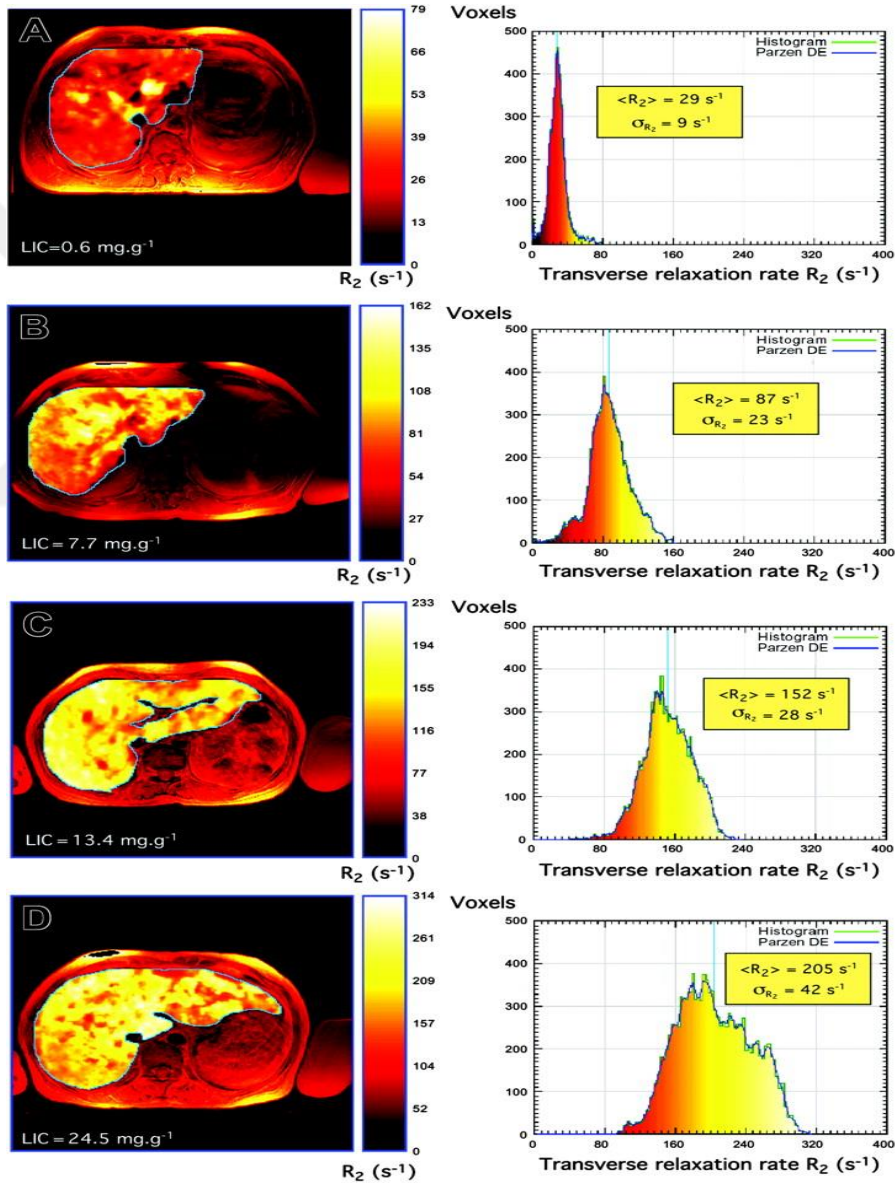
2.9.4.2. Relaksometri metodu:

Relaksometri tekniğinde ise sinyal intensite kaybının “radioactive decay” paternine benzer şekilde olmasından yararlanır¹¹⁵. Demir birikimine bağlı kararın T2 ya da T2*’da olduğu gibi bir zaman sabiti veya R2 (1/T2) ya da R2* (1/T2*)’da olduğu gibi relaksasyon oranı ile karakterizedir⁹⁷. Bu teknikte ölçümler farklı TE zamanlarında, multipl görüntülerde yapılır.

T2 relaksometri metodu: T2 relaksasyon zamanını veya R2 (1/T2) oranını elde etmek için multipl birbirine eş uzaklıkta 180° pulslar ile çalışan Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) spin eko sekansı kullanılır^{116,117}. Hareket artefaktlarından korunmak için abdominal organlara yönelik çalışmalarda solunum tetikleyicisi

kullanılmalıdır. Kardiyak çalışmalarda ise solunum tetikleyicisine ek olarak kardiyak tetikleyici gerekmektedir.

Genelde ölçümler için yalancı dört odacık veya kısa eksen görüntüler kullanılır. St. Pierre ve arkadaşlarının geliştirdiği T2 relaksometri tekniği karaciğer demir yükünün değerlendirilmesinde FDA onayı almıştır¹¹⁸ (Şekil 11). Bu teknikte multipl T2 ağırlıklı spin eko sekansı değişik TE'ler ile birlikte uygulanmaktadır. R2 değerleri hesaplanıp LIC değerleri karaciğer biyopsileri ile korele edilerek kalibrasyon eğrileri edilmiştir.



Şekil 11: Dört farklı hastada karaciğer R2 haritalama ve dağılım grafiği: (A) hepatit, (B) hemakromatozis, (C) β talasemi ve (D) β talasemi/hemoglobin E. Karaciğer R2 görüntüleri standart spin eko görüntülerle karşılaştırılmış¹¹⁸.

T2* relaksometri metodu: Multipl farklı TE'ler birlikte gradiyent eko sekansı uygulanması ile elde edilir. Bu metot daha hızlı olduğu için solunum ve kardiyak hareketlere bağlı oluşan artefaklar daha az görülür¹¹⁹. Sinyal kaybı eğrisi eksponansiyel model ile örtüşür ve R2* (1/T2*) oranı bu model ile hesaplanır⁵.

Ekspansiyel model:

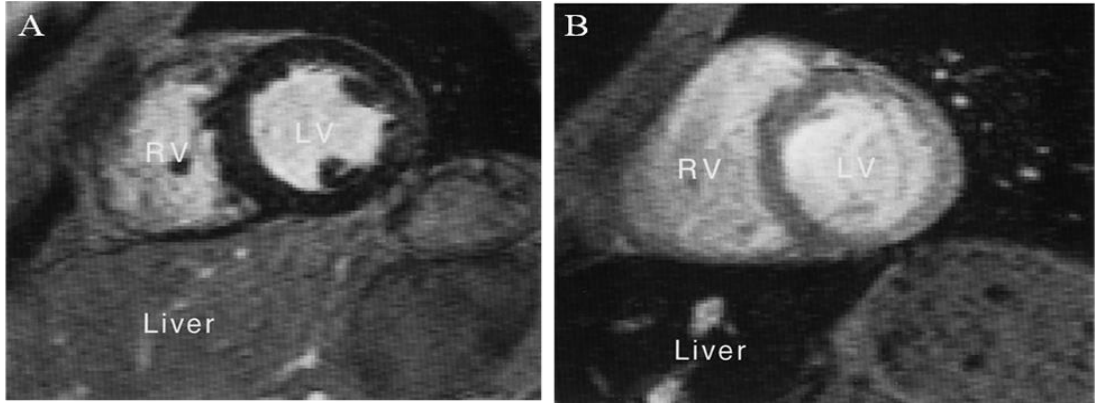
$$S=S_0e^{-TE/T2^*}$$

S = net görüntü sinyal intensitesi,

TE = eko zamanı

S₀ = sabit

Karaciğer ve kardiyak demir yükünü relaksometri tekniği ile T2*'dan hesaplama Andersen ve ark.⁵ tarafından geliştirilmiştir. Karaciğer için 8 farklı TE zamanı, kalp içinse 9 farklı TE zamanı kullanmışlardır (Şekil 12).



Şekil 12: Kalp ve karaciğerin aynı görüntüde olduğu T2* GRE (TE 5-6 msn) kısa eksen plan görüntü. (A)'da kalpte karaciğerden daha fazla demir birikimi varken (kalp karaciğerden daha hipointens), (B)'de karaciğerde kalpten daha fazla demir birikimi bulunmaktadır (karaciğer kalpten daha hipointens)⁵.

Hibrid relaksometri metodu: Hibrid metodunda yüksek manyetik alanda R2 ve R2* oranlarının ikisi de ölçülerek inhomojenite faktörü (R2') hesaplanır¹²⁰⁻¹²².

$$R2'=R2^*-R2$$

R2' demire bağlı oluşan relaksasyonda R2'den daha spesifiktir^{120,122}.

2.9.4.3. Manyetik rezonans metotlarının karşılaştırılması:

Sinyal intensite oranı metodu relaksometri tekniğine göre daha hızlıdır. Ancak özellikle demir birikimi fazla olan hastalarda daha az hassastır¹¹⁹.

Relaksometri teknikleri arasında (spin eko-gradyent eko) hangisinin demir birikimi için en iyi teknik olduğu ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Teorik olarak R2* ve R2' metotları demire bağlı oluşan inhomojeniteye R2'den daha sensitiftir. Gradyent eko sekansı kardiyak demir yükü çekimlerinde daha hızlı olduğu için tercih edilmektedir. Ancak gradyent eko sekansında akciğere bağlı oluşan suseptibilite artefaktı ve kandaki oksijenizasyona bağlı oluşan (BOLD) etkilerin görülmesi daha fazladır^{123,124}. BOLD etkisine bağlı olarak intrakapiller deoksihemoglobin konsantrasyonu arttığında T2* azalacaktır¹²⁴. Erken diyastolde bu etki daha belirginleşerek sinyal kaybına neden olur^{125,126}. Mid-diyastolde görüntü almak BOLD etkisini engelleyecek ve daha doğru bir T2* ölçümü yapılmasını sağlayacaktır.

Karaciğer ve hipofiz çalışmalarında T2* ve T2 sekanslarının ikisi de uygulanmış ve özellikle düşük demir birikimi olanlarda T2*'ın daha sensitif olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek demir birikimi olan hastalarda iki metodun da sensitivitesinin azaldığı görülmüştür¹²⁷.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu:

Bu çalışmaya; talasemi majör tanısıyla takip edilen 2-8 haftada bir düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan 18 yaş üstü 21 hasta alındı. Hastalara mayıs 2014 ve ekim 2014 tarihleri arasında kardiyoloji bölümü tarafından ekokardiyografi işlemi yapıldıktan sonra, bir ay içerisinde MR tetkiki yapıldı. Çalışmaya katılan 21 hastanın 13'ü kadın, 8'i erkekti. Hastaların yaşları 22-46 (ortalama yaş 29,3) arasındaydı.

Kontrol grubu; yaş ve cinsiyeti uygun, 18 yaşından büyük, bilinen kronik bir hastalığı bulunmayan 11 sağlıklı kişiden seçildi. Kontrol grubu 5 kadın, 6 erkekten oluşmakta olup yaşları, 22-41 (ortalama yaş 32,4) arasındaydı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak belirlenen kardiyak aritmi, sistolik disfonksiyon, kardiyak pacemaker, kapalı alan korkusu (klostrofobi), MR ile uyumsuz protez, stent veya cerrahi klip, doğumsal kalp hastalığı açısından hasta ve kontrol grubu tarandı. İki grupta da dışlanma kriterinden birisine rastlanılmadı.

Ekokardiyografi ve MRG değerlendirme periyodunda hastalarda klinik değişiklik oluşmadı.

3.2. Çalışma Protokolü

Hasta ve kontrol grupta bulunan herkesin yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksleri, nabız sayıları ve klinik bilgileri kaydedildi. Hasta grubunun düzenli olarak yaptırdığı, Sağlık Bakanlığı'na bağlı devlet hastanelerinde yapılan ferritin düzeyleri kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm olgulara kardiyoloji birimi tarafından ekokardiyografi yapıldıktan sonra 1 hafta içerisinde MRG incelemesi yapıldı.

Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı, tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tetkiki

Tüm MRG tetkikleri ticari kullanımda olan MRG cihazı 3T Philips Ingenia (Best, Hollanda) sisteminde yapıldı. Olgular supin pozisyonda, EKG ve respiratuar ped kullanılarak incelendi. Tüm çekimlerde 16 kanallı SENSE Torso koil kullanıldı. Nefes tutulması gereken sekanslarda nefes düzeyinin aynı olması için ekspirasyon sonunda nefes tutturuldu. Ortalama tetkik süresi yaklaşık 45 dakika idi.

Sol ventriküler fonksiyonları değerlendirmek için kısa aks sine 2D-Balanced (steady-state free precession)-TFE (Turbo Field Echo) sekansı kullanıldı. Sol ventrikül apeksinden mitral kapaklara kadar tüm sol ventrikül görüntülenecek şekilde çekim yapıldı. Sekans parametreleri Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Kısa aks sine 2D-Balanced-TFE sekansı parametreleri

TR	2,9 msn
TE	1,4 msn
EĞME AÇISI (FLIP ANGLE)	45 ⁰
FOV	320-380 mm
MATRİKS	189x352
KESİT KALINLIĞI	8 mm
NSA	1
TURBO FAKTÖR	16
KARDİYAK FAZ	30
KESİT SAYISI	10-14

Kardiyak demir birikimini değerlendirmek için tek nefes tutmalı, EKG tetiklemeli, 16 eko zamanlı, “black blood”, yağ baskılı gradiyent TFE sekansı kullanıldı. Tek kesit, kısa aksta mid ventriküler hattan geçecek şekilde ayarlandı. Sekans parametreleri Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Kardiyak demir birikimine yönelik multi eko, “black blood”, yağ baskılı gradiyent TFE sekansı parametreleri.

TR	28 msn
TE	2,1-25 msn arasında 16 eko
EĞME AÇISI (FLIP ANGLE)	20 ⁰
FOV	350 mm
MATRİKS	146x288
KESİT KALINLIĞI	10 mm
NSA	1
TURBO FAKTÖR	128

Karaciğer demir birikimini değerlendirmek ve kardiyak T2* sekansında kesit alanına giren karaciğerden ölçümün doğruluğunu karşılaştırmak için karaciğere yönelik 16 eko zamanlı, yağ baskılı, gradiyent TFE sekansı kullanıldı. Sekans parametreleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Karaciğer demir birikimine yönelik multi eko, yağ baskılı gradiyent TFE sekansı parametreleri.

TR	28 msn
TE	2,1-25 msn arasında 16 eko
EĞME AÇISI (FLIP ANGLE)	20 ⁰
FOV	370 mm
MATRİKS	168x320
KESİT KALINLIĞI	5 mm
KESİT ARASI KALINLIK (GAP)	5 mm
NSA	2
TURBO FAKTÖR	144

3.4. Demir Yüğü Ölçümü

Kardiyak ve karaciğer demir yükleri, T2* görüntülerden özel bir yazılım (CMR tools, Cardiovascular Imaging Solutions, London, İngiltere) kullanılarak hesaplandı.

Kardiyak demir ölçümü için ROI (region of interest) mid ventriküler hatta alınan kesitte endo ve epikardiyumu içine alacak şekilde interventriküler septuma yerleştirildi. Yazılımın otomatik olarak çizdiği T2* azalma eğrisinin R-square değerinin 0,9'dan büyük olmasına özen gösterildi. Kardiyak T2* zamanı 12 msn'nin altındaki değerler kardiyak demir birikimi var olarak kabul edildi.

Karaciğer demir ölçümü için kardiyak T2* sekansında inceleme alanına giren karaciğerden, damar ve akciğere bağlı oluşan artefaktlardan olabildiğince uzak bir şekilde ROI çizilerek ölçümler yapıldı. Ayrıca karaciğere yönelik alınan T2* sekansında damarlardan olabildiğince uzak bir şekilde sağ lobdan iki, sol lobdan bir tane olmak üzere 3 farklı ROI çizildi. Demir birikimi yüksek olan hastalarda sadece ilk 3 eko zamanında ölçüm yapıldı. Yazılımın otomatik olarak çizdiği T2* azalma eğrisinin R-square değerinin 0,9'dan büyük olmasına özen gösterildi. Karaciğer T2* zamanı 3,26 msn'nin altındaki, LIC değeri 4 mg/gr'ın üstündeki değerler "demir birikimi var" olarak kabul edildi.

3.5. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının MRG ile Değerlendirilmesi

Kısa aks sine sol ventrikül görüntüleri iş istasyonunda (Viewforum; Philips Healthcare) bir radyolog tarafından ekokardiyografi sonuçlarından habersiz olarak değerlendirildi. Yazılımın otomatik segmentasyon ile çizdiği endo ve epi myokardiyum konturları tüm fazlarda, her kesitte kontrol edildi. Yazılım yine otomatik olarak bu görüntülerden papiller kasları çıkararak end sistolik volüm, end diyastolik volüm, ejeksiyon fraksiyonu, stroke volüm, end diyastolik myokardiyum duvarı ve papiller kas kitlesini hesapladı. Ayrıca diyastolik fonksiyonu değerlendirmede kullanılan volümetrik dolun parametreleri olan; pik dolun oranı

(peak filling rate-PFR) (ml/msn), erken pik dolum oranı (first peak filling rate-FPFR) (E dalgası) (ml/sn), erken dolum volümü (first filling volume-FPV) (ml), geç pik dolum oranı (second peak filling rate-SPFR) (A dalgası) (ml/msn), geç pik dolum volümü (second filling volume-SFV) (ml) değerleri de otomatik olarak sine görüntülerden hesaplandı.

Diyastolik fonsiyonu değerlendirmek amacıyla ayrıca diyastol süresinin %30'una uyan fazda ve end diyastolik ve end sistolik ventrikül hacimleri Okayama ve ark.⁸³ tariflediği şekilde mid-papiller kasa uyan kesitte fraksiyonel olarak iş istasyonu yardımı ile hesaplandı. Ayrıca fraksiyonel ölçüm ile global ölçümü karşılaştırmak için diyastol süresinin %30'unda sol ventrikülün total hacmi hesaplandı. Bu değerlerden diyastolik ve sistolik indeks elde edildi.

3.6. Ekokardiyografi tekniği

Ekokardiyografik inceleme 1.5-4.0 MHz transdüser sistemine sahip Vivid 7 ultrason sistemi (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm bireylerde istirahat halinde sol lateral dekübit pozisyonda 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi (TTE) kayıtları parasternal ve apikal görüntülerden Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartlarına uygun olarak alındı¹²⁸

Çalışmaya katılan tüm olgular için M-modu, B-modu ve pulse ve sürekli dalga Doppler ve doku Doppler kayıtları elde edildi. Tüm ölçümler normal solunum sırasında alındı ve görüntüler dijital ortamda 3 kardiyak sikludan fazla olacak şekilde kaydedildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden modifiye Simpson yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonlarının ortalaması ile hesaplandı.

Standart Doppler akımları Kesintili Doppler örneği apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına akıma paralel olarak (<20°) yerleştirilip, mitral akım trasesi elde edilerek erken mitral tepe akım hızı (E), geç mitral akım hızı (A), E/A oranı ve E dalgasının deselerasyon zamanı (EDZ) elde edildi. Deselerasyon zamanını ölçmek için E akım hızının en yüksek noktası ile azalarak bazal çizgiye indiği nokta arasındaki süre ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. İzovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ) ölçümü için örnek volümü mitral kapakçık uçlarına denk gelecek şekilde yerleştirdikten sonra

transdüser sol ventrikül çıkış yoluna doğru yönlendirildi. Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek İVGZ bulundu.

Doku Doppler ekokardiyografi (DDE) Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anulusun septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Septal duvarların anulus hizasında mitral anuler hız (Ea) ölçüldü. Sol ventrikül doluş basıncının değerlendirilmesinde en önemli değişkenlerden birisi olan transmitral akım E velositesinin, mitral anulus Ea velositesine oranı hesaplandı (E/Ea). Diyastolik disfonksiyon kriterleri Konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi bulgularına göre diyastolik disfonksiyon evreleri sınıflandırıldı.

Çalışmamızda Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu'nun sol ventriküler diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde önerdiği sınıflama kullanıldı¹²⁹: normal ejeksiyon fraksiyonu olan ($\geq 60\%$) ve artmış Ea (≥ 8 cm/sn) bulunanlar normal diyastolik fonksiyonu olanlar olarak kabul edildi. Ea < 8 cm/sn, E/A oranı $< 0,8$ ve EDZ > 200 msn olanlar bozulmuş gevşeme fonksiyonu olan grup, Ea < 8 cm/sn, E/A oranı 0,8 ile 1,5 arasında, ve EDZ > 160 msn olanlar yalancı normal grup, Ea < 8 cm/sn, E/A oranı > 2 ve EDZ < 160 msn olanlar ise restriktif grup olarak kabul edildi.

3.7. İstatiksel Yöntem

Veriler bilgisayarda SPSS 22.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uyan verilerinin karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uymayan verilerinin karşılaştırılmasında Mann-whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı. İki değişken arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksleri ve nabız sayıları Tablo 8’de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet özellikleri, boy, VKİ ve nabız değerleri açısından fark saptanmadı. Hasta grubunun ağırlığı kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$; Tablo 8).

Tablo 8: Olguların demografik verileri

	Hasta Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=11)	p değeri
Yaş (yıl)	29,3± 7,6 (22-46)	32,4±5,922 (22-41)	p>0,05
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	13/8	5/6	p>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	60,3±8 (45-78)	70,1±12,2 (52-87)	p<0,05 (0,011)
Boy (cm)	163,9±10,5 (144-188)	169,5±8,1 (158-183)	p>0,05
VKİ (kg/m ²)	22,5±2,6 (17,8-28,9)	24,3±3,2 (18-29,7)	p>0,05
Nabız (atım/dakika)	70,5±7,5 (54-87)	68,6±8,3 (58-86)	p>0,05

Hasta ve kontrol grubu arasında; MRG’de yapılan fonksiyonel ölçümler olan end diyastolik volüm (EDV), end sistolik volüm (ESV), strok volüm (SV), erken pik dolum oranı (FPFR), erken pik dolum volümü (FFV) değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi. Ayrıca hasta grubunda kardiyak T2*, karaciğer T2* ve LIC değerleri arasında beklenildiği gibi anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre EDV, ESV, SV, FPFR, FFV ortalamasının arttığı görüldü. TTE’da ölçülen EF, E, EDZ, E/A ,E/Ea değerleri normal gruba göre hasta grubunda anlamlı olarak farklı idi (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun bazal verileri

	Hasta Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=11)	p değeri
EF (%) (MRG)	57,7±6,5	59,9±4,1	>0,05
ED volüm (ml) (MRG)	121,6±24,3	91,2±12,5	<0,05 (0,000)
ES volüm (ml) (MRG)	51,9±14,9	36,7±7,1	<0,05 (0,000)
Strok volüm (ml) (MRG)	69,6±12,8	54,5±7	<0,05 (0,000)
ED duvar ve papiller kas kitlesi (gr) (MRG)	100,4±21,1	91,7±22	>0,05
Pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,3±0,09	0,3±0,06	>0,05
Erken pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,4±0,1	0,3±0,08	<0,05 (0,016)
Erken dolum volümü (ml) (MRG)	58,9±13,6	43,8±7	<0,05 (0,000)
Geç pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,16±0,04	0,18±0,04	>0,05
Geç dolum volümü (ml) (MRG)	10,8±3,4	11±3,2	>0,05
Diyastolik indeks (%) (MRG)	46±18,6	51,1±17,6	>0,05
Fraksiyonel diyastolik indeks (%) (MRG)	39,1±22,5	48,3±17,2	>0,05
Fraksiyonel sistolik indeks (%) (MRG)	60,5±7,2	63,8±5,9	>0,05
Kardiyak T2* (msn)	19,3±10,3	26±2,4	<0,05 (0,01)
Karaciğer T2* (msn)	3,3±3,3	19,7±2,5	<0,05 (0,000)
LIC	8,2±6,2	0,9±0,08	<0,05 (0,000)
EF (%) (eko)	62,9±4,6	67,2±4,6	<0,05 (0,017)
E (eko)	1,1±0,2	0,8±0,1	<0,05 (0,000)
A (eko)	0,5±0,1	0,5±0,1	>0,05
EDZ (eko)	139,9±35,2	189,8±22,9	<0,05 (0,000)
E/A (eko)	2,1±0,7	1,5±0,4	<0,05 (0,032)
IVGZ (eko)	72,9±19	81,6±14,1	>0,05
Ea (eko)	11,5±2,3	13±1,7	<0,05 (0,027c)
E/Ea (eko)	10,1±3,5	6,3±0,5	<0,05 (0,000)

Hasta grubu kardiyak T2* MRG sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı;

1. Kardiyak demir birikimi olan (T2*MRG<12 msn)
2. Kardiyak demir birikimi olmayan (T2*MRG>12 msn).

Bu grupların verileri karşılaştırıldığında; karaciğer T2* ve karaciğer demir konsantrasyonunda (LIC) iki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Kardiyak demir birikimi olanlarda, karaciğer demir konsantrasyonunun diğer gruba göre yüksek olduğu görüldü (Tablo 10).

Kardiyak T2*MRG>12 msn ve T2*MRG<12 msn olan iki grubun verileri kontrol grubun verileri ile ayrı ayrı karşılaştırıldı:

Demir birikimi olan grup (kardiyak T2*MRG<12 msn) kontrol grubu ile kıyaslandığında; MRG'da ölçülen ESV, Karaciğer T2*, LIC ve TTE'da ölçülen E, E/Ea değerleri arasında anlamlı fark vardı (

Tablo 11).

Demir birikimi olmayan grup (kardiyak T2*MRG>12 msn) ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; MRG ölçülen EDV, ESV, SV, PFR, FPFR, FFV, Karaciğer T2*, LIC ve TTE'da ölçülen EF, E, E/A, EDZ, E/Ea arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 12).

Tablo 10: Kardiyak T2*MRG sonucuna göre hastaların bazal verileri

	T2*MRG <12 msn n=6 (%28,6)	T2*MRG >12 msn n=15 (%71,4)	p değeri
Yaş (yıl)	29,5±9,4	29,33±7,2	>0,05
Cinsiyet (K/E)	4/2	9/6	>0,05
Ferritin (ng/ml)	4156,1±3347,2	1377,9±1203,8	>0,05
EF (%) (MRG)	56,3±5,1	58,3±7,1	>0,05
ED volüm (ml) (MRG)	121,1±30,7	121,7±22,5	>0,05
ES volüm (ml) (MRG)	53,2±15,6	51,4±15,1	>0,05
Strok volüm (ml) (MRG)	67,9±16,9	70,3±11,5	>0,05
ED duvar ve papiller kas kitlesi (gr) (MRG)	102,3±29,1	99,6±18,1	>0,05
Pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,38±0,11	0,39±0,09	>0,05
Erken pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,45±0,16	0,48±0,08	>0,05
Erken dolum volümü (ml) (MRG)	58,3±17,6	59,2±12,4	>0,05
Geç pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,13±0,05	0,17±0,04	>0,05
Geç dolum volümü (ml) (MRG)	9,6±3	11,2±3,5	>0,05
Diyastolik indeks (%) (MRG)	43,7±14,6	46,9±20,4	>0,05
Fraksiyonel diyastolik indeks (%) (MRG)	32,4±17,4	41,8±24,2	>0,05
Fraksiyonel sistolik indeks (%) (MRG)	59,6±4,9	60,8±8	>0,05
Karaciğer T2* (msn)	1,2±0,7	4,1±3,6	<0,05 (0,000)
LIC	13,6±6,7	6,1±4,7	<0,05 (0,000)
EF (%) (eko)	63,1±2,8	62,8±5,2	>0,05
E (eko)	1,2±0,2	1±0,1	>0,05
A (eko)	0,58±0,12	0,55±0,16	>0,05
EDZ(eko)	157,8±40,4	132,8±31,5	>0,05
E/A (eko)	2,2±0,9	2±0,6	>0,05
IVGZ (eko)	69,8±22,4	74,1±18,2	>0,05
Ea (eko)	11,3±2,9	11,6±2,1	>0,05
E/Ea (eko)	12±5,3	9,4±2,4	>0,05

Tablo 11: Kardiyak demir birikimi olan hastalar ve kontrol grubunun bazal verilerinin karşılaştırılması

	T2*MRG <12 msn n=6	Kontrol n=11	p değeri
EF (%) (MRG)	56,3±5,1	59,9±4,1	>0,05
ED volüm (ml) (MRG)	121,1±30,7	91,8±12,5	>0,05
ES volüm (ml) (MRG)	53,2±15,6	36,7±7,1	<0,05 (0,008)
Strok volüm (ml) (MRG)	67,9±16,9	54,5±7	>0,05
ED duvar ve papiller kas kitlesi (gr) (MRG)	102,3±29,1	91,7±22	>0,05
Pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,38±0,11	0,32±0,06	>0,05
Erken pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,45±0,16	0,37±0,08	>0,05
Erken dolum volümü (ml) (MRG)	58,3±17,6	43,8±7	>0,05
Geç pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,13±0,05	0,18±0,04	>0,05
Geç dolum volümü (ml) (MRG)	9,6±3	11±3,2	>0,05
Diyastolik indeks (%) (MRG)	43,7±14,7	51,1±17,6	>0,05
Fraksiyonel diyastolik indeks (%) (MRG)	32,4±17,4	48,3±17,2	>0,05
Fraksiyonel sistolik indeks (%) (MRG)	59,6±4,9	63,8±5,9	>0,05
Karaciğer T2* (msn)	1,2±0,7	19,7±2,5	<0,05 (0,000)
LIC	13,6±6,7	0,99±0,08	<0,05 (0,000)
EF (%) (eko)	63,1±2,8	67,2±4,6	>0,05
E (eko)	1,2±0,2	0,8±0,1	<0,05 (0,000)
A (eko)	0,5±0,1	0,5±0,1	>0,05
E/A (eko)	2,2±0,9	1,5±0,4	>0,05
EDZ(eko)	157,8±40,4	189,8±22,9	>0,05
IVGZ (eko)	69,8±22,4	81,6±14,1	>0,05
Ea (eko)	11,3±2,9	13±1,7	>0,05
E/Ea (eko)	12±5,3	6,3±0,5	<0,05 (0,049)

Tablo 12: Kardiyak demir birikimi olmayan hastalar ve kontrol grubunun bazal verileri

	T2*MRG >12 msn n=15	Kontrol n=11	p değeri
EF (%) (MRG)	58,3±7,1	59,9±4,1	>0,05
ED volüm (ml) (MRG)	121,7±22,5	91,2±12,5	<0,05 (0,000)
ES volüm (ml) (MRG)	51,4±15,1	36,7±7,1	<0,05 (0,003)
Strok volüm (ml) (MRG)	70,3±11,5	54,5±7	<0,05 (0,001)
ED duvar ve papiller kas kitlesi (gr) (MRG)	99,6±18,1	91,7±22	>0,05
Pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,39±0,09	0,32±0,06	<0,05 (0,036)
Erken pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,48±0,08	0,37±0,08	<0,05 (0,004)
Erken dolum volümü (ml) (MRG)	59,2±12,4	43,8±7	<0,05 (0,001)
Geç pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,17±0,04	0,18±0,04	>0,05
Geç dolum volümü (ml) (MRG)	11,2±3,5	11±3,2	>0,05
Diyastolik indeks (%) (MRG)	46,9±20,7	51,1±17,6	>0,05
Fraksiyonel diyastolik indeks (%) (MRG)	41,8±24,2	48,3±17,2	>0,05
Fraksiyonel sistolik indeks (%) (MRG)	46,6±8,6	46,8±8,2	>0,05
Karaciğer T2* (msn)	4,1±3,6	19,7±2,5	<0,05 (0,000)
LIC	6,1±4,7	0,99±0,08	<0,05 (0,001)
EF (%) (eko)	62,8±5,2	67,2±4,6	<0,05 (0,035)
E (eko)	1,8±0,19	0,83±0,11	<0,05 (0,002)
A (eko)	0,55±0,16	0,53±0,10	>0,05
E/A (eko)	2,03±0,69	1,53±0,49	<0,05 (0,032)
EDZ (eko)	132,8±31,5	189,8±22,9	<0,05 (0,000)
IVGZ (eko)	74,1±18,2	81,6±14,1	>0,05
Ea (eko)	11,6±2,1	13±1,7	<0,05 (0,036)
E/Ea (eko)	9,4±2,4	6,3±0,5	<0,05 (0,000)

Hasta grubu, serum ferritin değerine göre 2500 ng/ml altı ve üstü olarak 2 gruba ayrıldığında; ferritin düzeyi 2500 ng/ml üstü olanlarda kardiyak ve karaciğer demir birikiminin, 2500 ng/ml olanlara göre anlamlı daha fazla olduğu görüldü. Ancak MRG’de ve TTE’de yapılan fonksiyonel değerlendirmede anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13: Ferritin düzeyine göre hastaların bazal verileri

	Ferritin <2500 ng/ml n=15 (%71,4)	Ferritin >2500 ng/ml n=6 (%28,6)	p değeri
EF (%) (MRG)	58,7 ±6,7	55,3 ±5,8	>0,05
ED volüm (ml) (MRG)	122,3 ±26,1	119,8 ±21,1	>0,05
ES volüm (ml) (MRG)	51 ±15,5	54,2 ±14,1	>0,05
Strok volüm (ml) (MRG)	71,2 ±13,8	65,6 ±10	>0,05
ED duvar ve papiller kas kitlesi (gr) (MRG)	98,8 ±22,3	104,4 ±18,9	>0,05
Pik dolum oranı (ml/ms) (MRG)	0,39 ±0,10	0,37 ±0,09	>0,05
Erken pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,48 ±0,10	0,44 ±0,10	>0,05
Erken dolum volümü (ml) (MRG)	60,8 ±14,8	54,3 ±9,4	>0,05
Geç pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,16 ±0,05	0,15 ±0,02	>0,05
Geç dolum volümü (ml) (MRG)	10,6 ±4	11,2 ±1,5	>0,05
Diyastolik indeks (%) (MRG)	47,7±20,5	41,5±13,2	>0,05
Fraksiyonel diyastolik indeks (%) (MRG)	45±22,8	24,4±14,3	>0,05
Fraksiyonel sistolik indeks (%) (MRG)	61,4±7,5	58,1±6,2	>0,05
Kardiyak T2* (ms)	22,6±9,4	11,3±8,6	<0,05 (0,020)
Karaciğer T2* (ms)	4,2±3,5	0,9±0,3	<0,05 (0,000)
LIC	5,1±2,9	16,1±5,3	<0,05 (0,000)
EF (%) (eko)	63,5±4,6	61,3±4,5	>0,05
E (eko)	1,07±0,19	1,23±0,26	>0,05
A (eko)	0,56±0,17	0,55±0,11	>0,05
E/A (eko)	2,03±0,78	2,27±0,64	>0,05
EDZ(eko)	140,8±29,5	137±50	>0,05
IVGZ (eko)	74,6±18,6	68,5±21	>0,05
Ea (eko)	11,9±2,3	10,6±2,2	>0,05
E/Ea (eko)	9,2±2,4	12,4±5,1	>0,05

Ferritin düzeyi ile kardiyak ve karaciğer T2* ve LIC değerleri arasında ilişki değerlendirildiğinde; LIC ile orta derecede pozitif korelasyon ve karaciğer T2* düzeyleri ile orta derecede negatif korelasyon saptandı. Ancak kardiyak T2* değeri ile korelasyon saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Ferritin düzeyi ile kardiyak, karaciğer T2* değerleri ve LIC korelasyonu

	r değeri	p değeri
Kardiyak T2*	-0,368	>0,05
Karaciğer T2*	-0,663	<0,05 (0,002)
LIC	0,672	<0,05 (0,002)

Kardiyak demir birikimi ile karaciğer demir birikimi arasındaki korelasyona bakıldığında ise; karaciğer ve kardiyak demir birikimleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Kardiyak T2* zamanı ile karaciğer T2* zamanı ve LIC korelasyonu

	r değeri	p değeri
Karaciğer T2*	0,419	>0,05
LIC	0,421	>0,05

Karaciğer demir birikimine yönelik alınan sekansta, görüntü alanına giren karaciğerden ölçülen T2* zamanı ile karaciğer demir birikimine yönelik yapılan sekansta ölçülen karaciğer T2* zamanı korelasyonu değerlendirmesinde; çok yüksek derecede korelasyon saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Karaciğer demir birikimine yönelik alınan sekansta ölçülen karaciğer T2* zamanı ile kardiyak demir birikimine yönelik alınan sekansta ölçülen karaciğer T2* zamanı korelasyonu

	r değeri	p değeri
Kardiyak kesitten ölçülen karaciğer T2*	0,954	>0,05 (0,000)

MRG'de iş istasyonunun otomatik olarak ölçtüğü EF ile diyastol süresinin %30'unda mid papiller kas düzeyinden hesaplanan fraksiyonel sistolik indeks ve TTE'de ölçülen EF değerleri arasında korelasyona bakıldığında; MRG'de ölçülen EF ile fraksiyonel sistolik indeks arasında çok yüksek korelasyon saptanırken, TTE'de ölçülen EF ile zayıf korelasyon bulundu (Tablo 17).

Tablo 17: MRG'da ölçülen EF ile ekoda ölçülen EF ve fraksiyonel sistolik indeksin korelasyonu

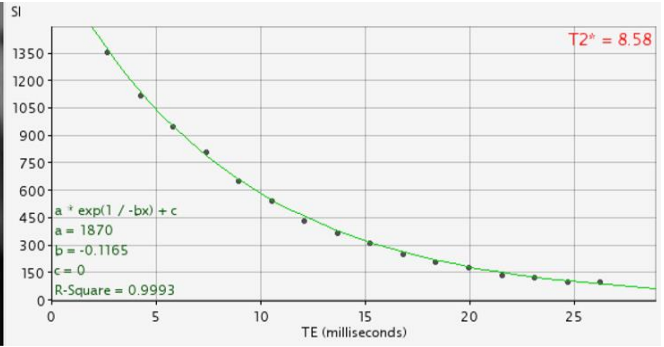
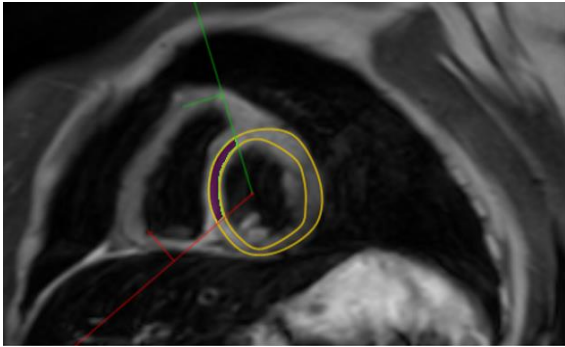
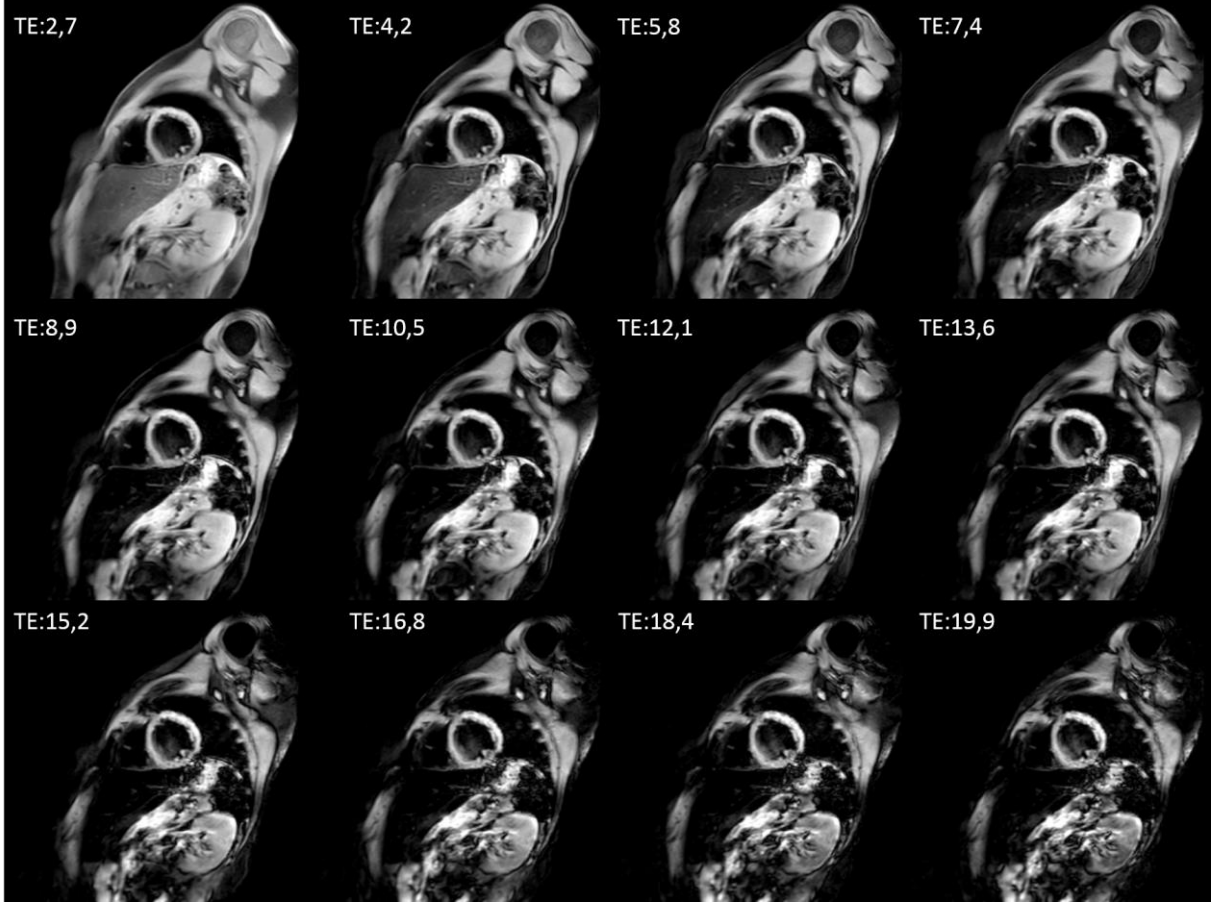
	r değeri	p değeri
EF (eko)	0,380	<0,05 (0,032)
Fraksiyonel sistolik indeks	0,918	<0,05 (0,000)

Sol ventrikülün tamamı baz alınarak hesaplanan global ve sadece mid papiller kas düzeyinden hesaplanan fraksiyonel diyastolik indekslerin korelasyonunda; yüksek dereceli korelasyon bulundu (Tablo 18).

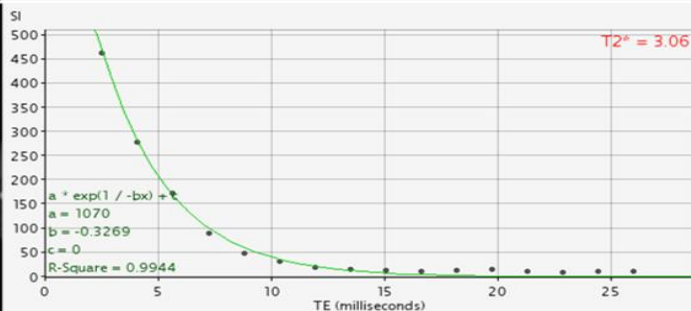
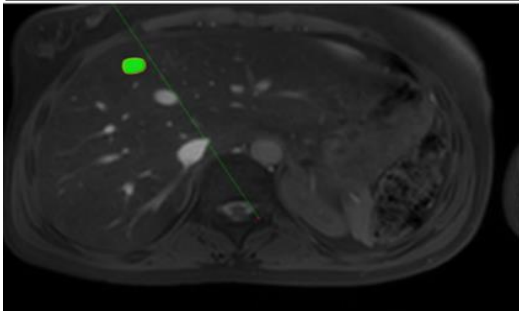
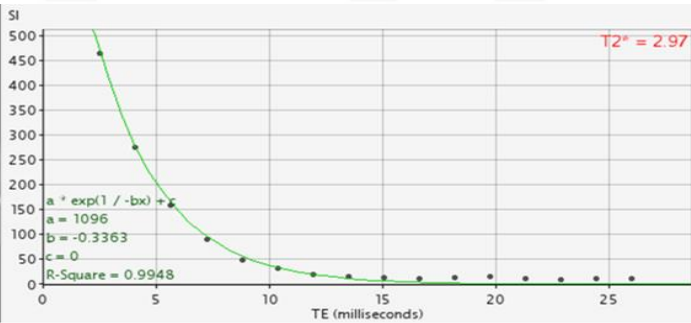
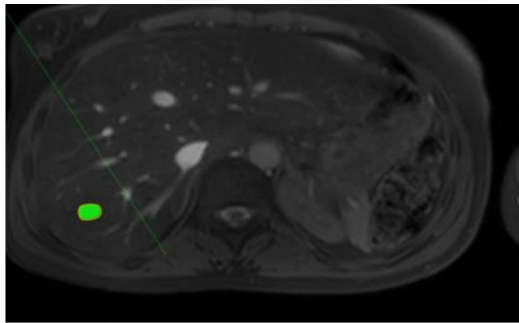
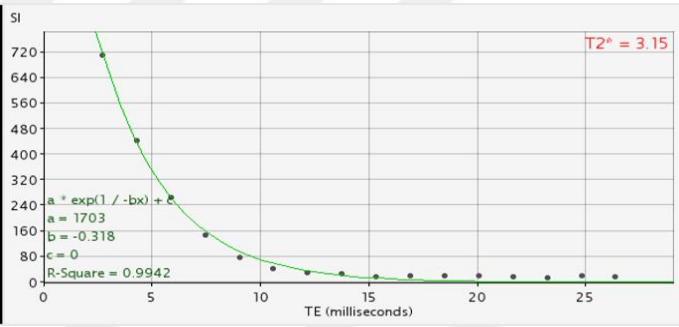
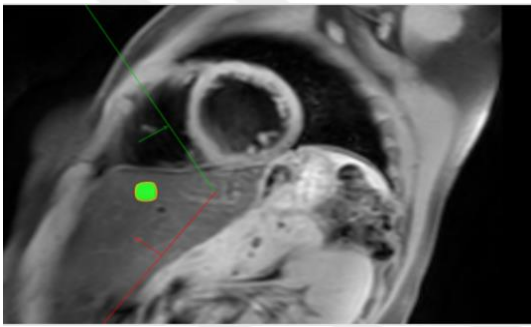
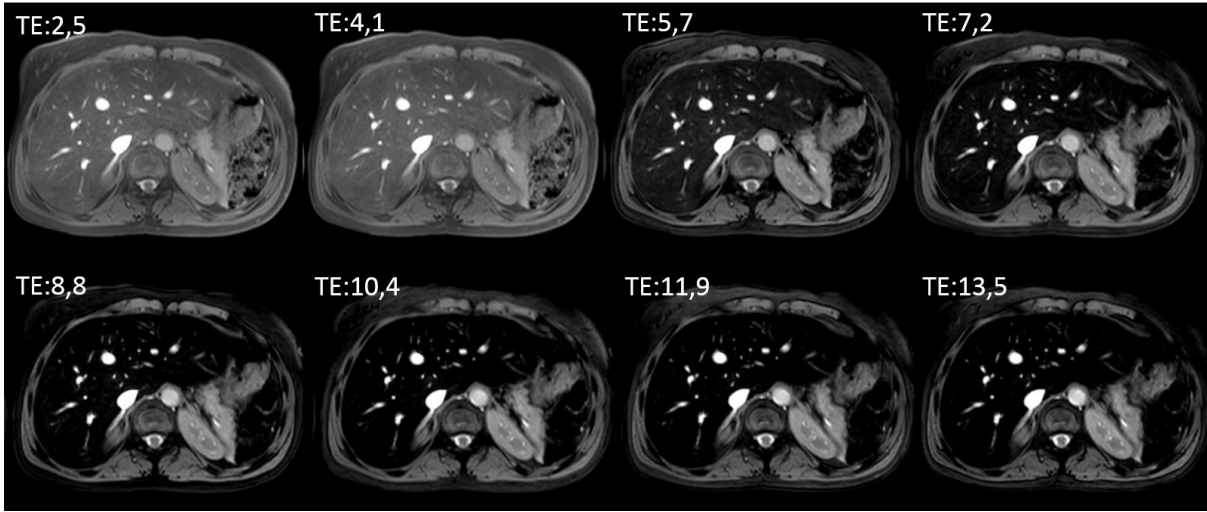
Tablo 18: Sol ventrikülün tamamı baz alınarak hesaplanan ve fraksiyonel hesaplanan diyastolik indeks korelasyonu

	r değeri	p değeri
Fraksiyonel diyastolik indeks	0,836	<0,05 (0,000)

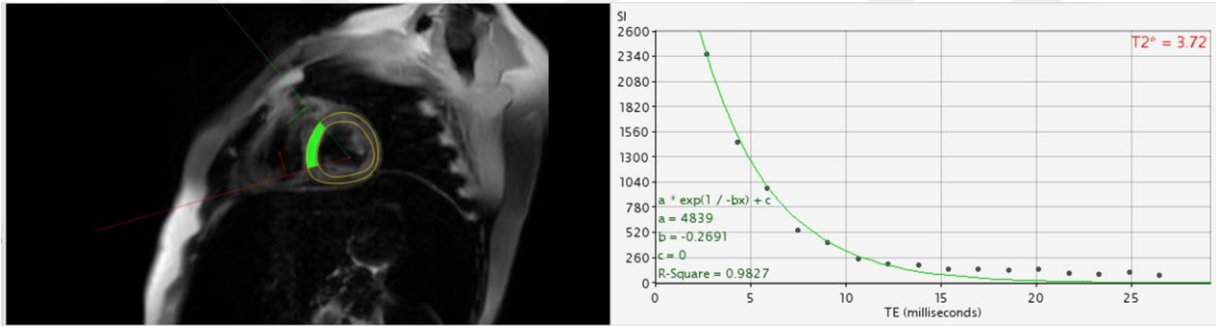
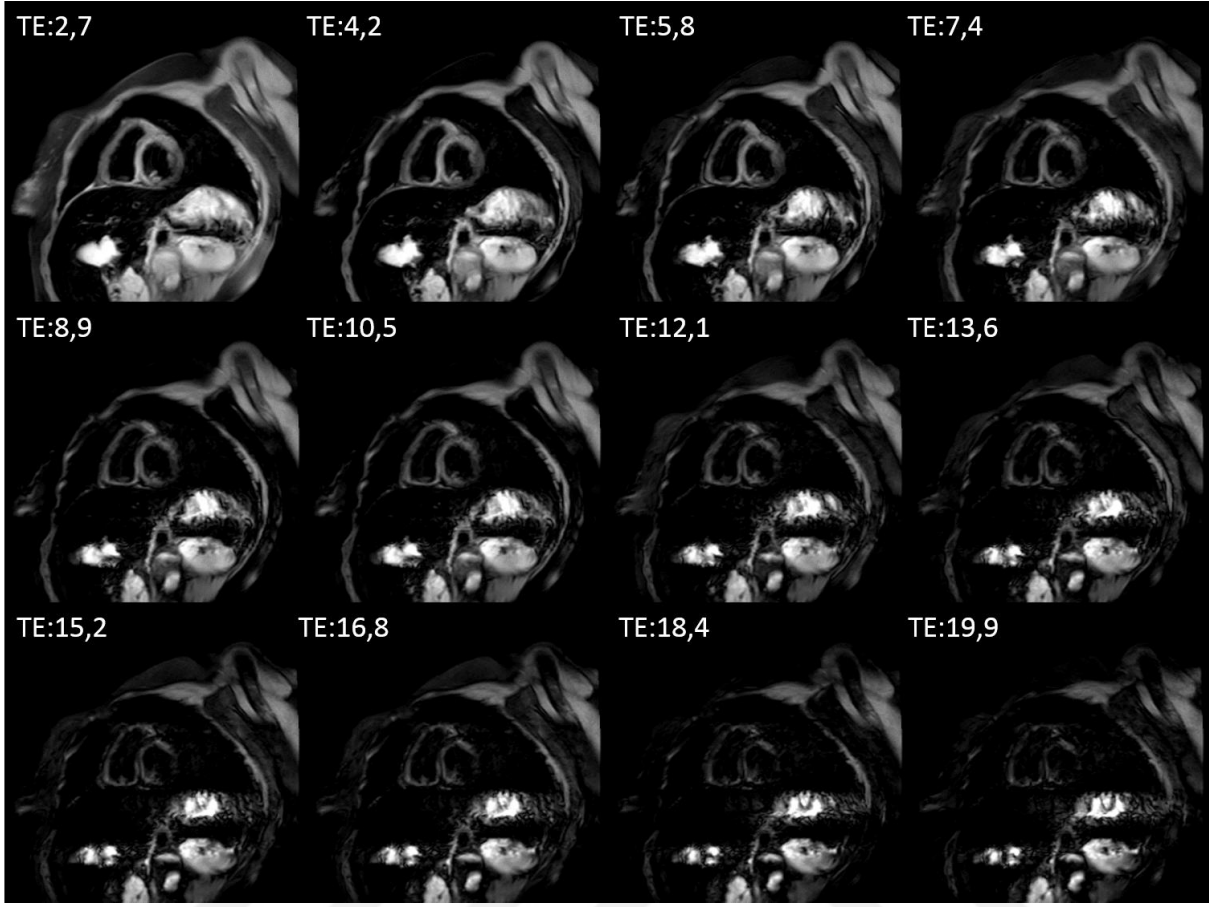
5. OLGU ÖRNEKLERİ



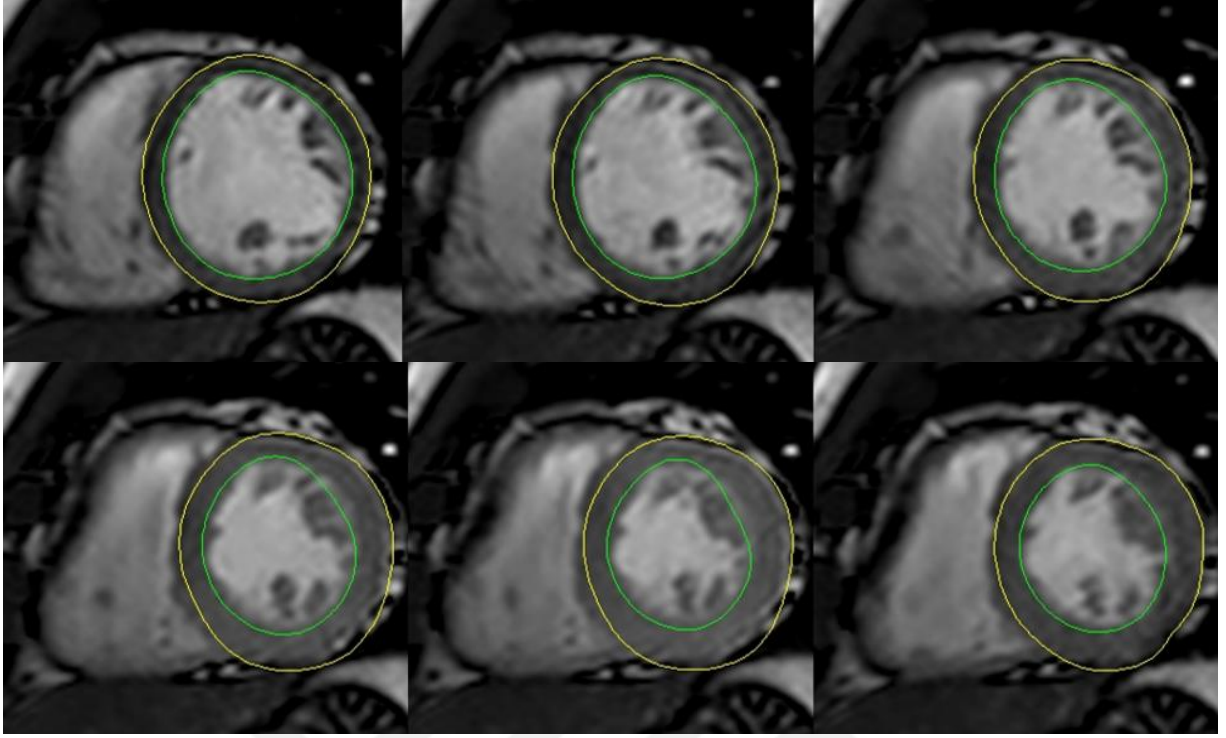
Olgu 1: Kardiyak demir birikimi saptanmayan hastanın; kardiyak T2* görüntüleri ve analizi



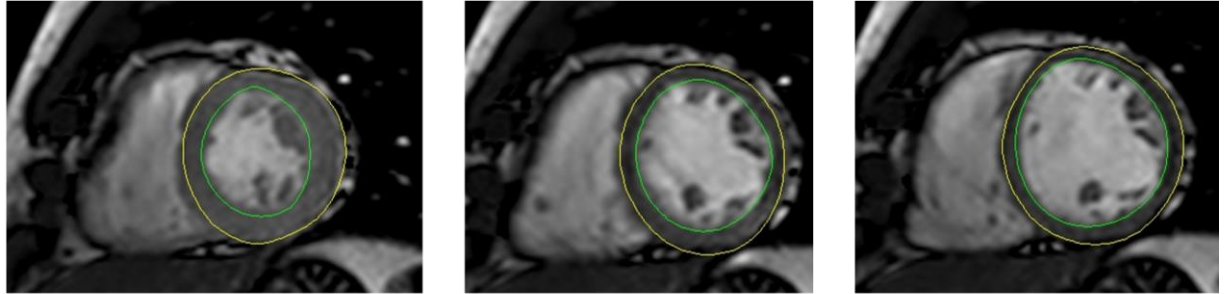
Olgu 2: Olgu 1'deki hastanın karaciğer T2* görüntüleri, analizi ve kardiyak kesitlere giren karaciğerin analizi



Olgu 3: Kardiyak demir birikimi saptanan hastanın T2* görüntüleri ve analizi



Olgu 4: Kısa aks sine görüntülerde otomatik segmentasyon örneği.

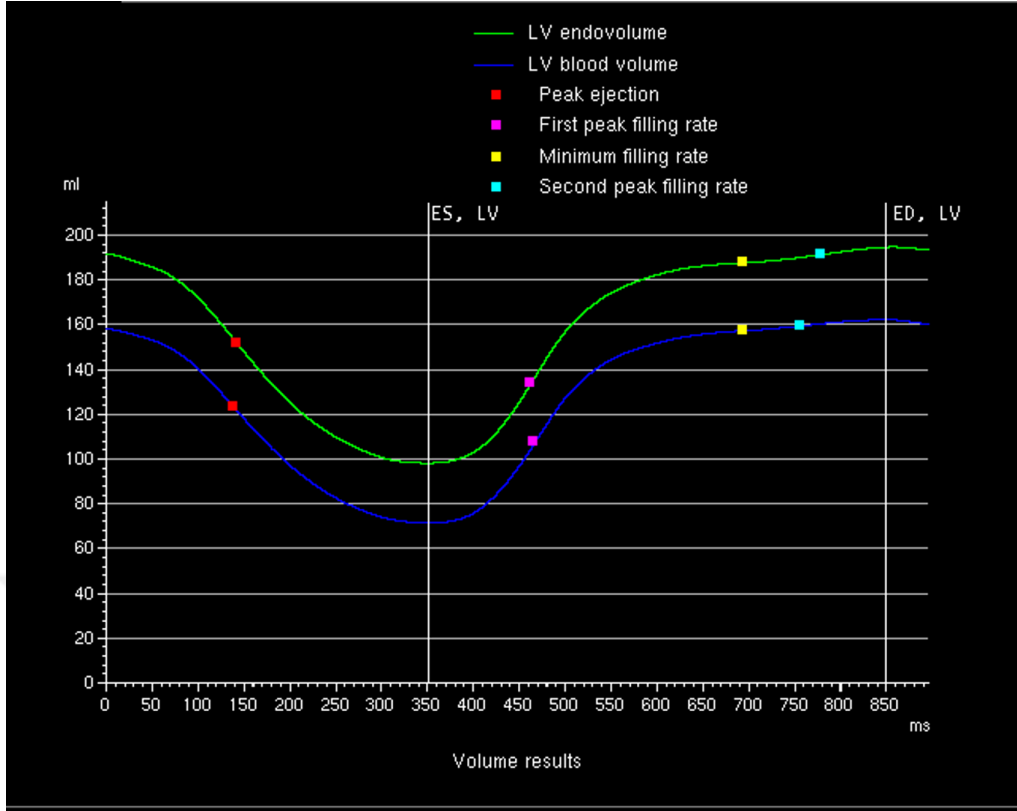


End sistolik kesit

%30 diyastolik kesit

End diyastolik kesit

Olgu 5: Fraksiyonel diyastolik indeks hesaplanmasında, kısa aks sine görüntülerde, mid papiller kas düzeyinden alınan kesit ve ölçüm yapılan görüntüler



Olgu 6: Kısa aks sine görüntülerden elde edilen volümetrik dolum eğrisi

LEFT VENTRICLE - RESULTS SUMMARY:		
	Endovolume	Blood volume
ED volume	: 194.6	162.2 ml
ES volume	: 98.2	71.5 ml
Ejection fraction	: 49.6	56.0 %
Stroke volume	: 96.5	90.8 ml
Stroke index	: n/a	n/a
Cardiac output	: 6.5	6.1 l/min
Cardiac index	: n/a	n/a
ED time	: 850	ms (phase 29)
ES time	: 352	ms (phase 12)
Cardiac density	: 1.05	g/cm ³
ED wall mass	: 102.7	g
ED wall + papillary mass	: 139.3	g
Heart rate	: 67	bpm
Patient height	: n/a	
Patient weight	: 65	kg
(Endovolume)		
Peak ejection rate	: 0.50370	ml/ms
Time to peak ejection rate	: 143	ms (phase 6)
First peak filling rate	: 0.66465	ml/ms
Time to first peak filling rate	: 463	ms (phase 16)
First filling volume	: 89.5	ml
Second peak filling rate	: 0.058863	ml/ms
Time to second peak filling rate	: 780	ms (phase 26)
Second filling volume	: 6.9	ml
Minimum filling rate	: 0.022316	ml/ms
Time to minimum filling rate	: 695	ms (phase 24)
First over second filling volume	: 12.89	
(Blood volume)		
Peak ejection rate	: 0.46512	ml/ms
Time to peak ejection rate	: 139	ms (phase 6)
First peak filling rate	: 0.63986	ml/ms
Time to first peak filling rate	: 467	ms (phase 16)
First filling volume	: 85.9	ml
Second peak filling rate	: 0.043316	ml/ms
Time to second peak filling rate	: 757	ms (phase 26)
Second filling volume	: 4.9	ml
Minimum filling rate	: 0.022856	ml/ms
Time to minimum filling rate	: 695	ms (phase 24)
First over second filling volume	: 17.43	

Olgu 7: İş istasyonunun, volümetrik dolum eğrisini kullanarak hesapladığı parametreler

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda talasemi majör hastalarında kardiyak ve karaciğer demir yükü ölçümü, kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonların MRG ve TTE ile değerlendirilmesi yapıldı ve bu bulguların birbirleriyle ilişkileri araştırıldı.

Çalışma başlangıcında, hasta grubu ile uygun yaş ve cinsiyet dağılımına sahip sağlıklı kontrollerin demografik verileri karşılaştırıldı. Hastalarımızın kiloları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p<0,05$; Tablo 8). Talasemi hastalarında; kronik anemiye bağlı doku hipoksisi, hemosiderozise bağlı endokrin fonksiyon bozuklukları (büyüme hormonu eksikliği ya da yetersizliği, hipotiroidi, hipogonadizm), splenomegali, şelasyon tedavisi, çinko ve folat eksikliği, yetersiz beslenme, stres gibi büyümeyi kötü etkileyen birçok faktör ayrıntılı olarak tanımlanmıştır^{15,21,27}.

Kardiyak problemlere bağlı morbidite ve mortalite şelasyon tedavisine rağmen talasemi hastalarında hala en önemli sorundur^{34,59,144,145}. Kardiyak problemler en sık düzenli şelasyon tedavisi almayan hastalarda görülmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların, şelasyon tedavisi bulunmadan önce 3 aylık sağ kalım oranı %50 idi⁶¹. Düzenli kan transfüzyonu alan ve şelasyon tedavisini kabul etmeyenlerde, 10 yaşından itibaren kalp büyümesi, 16 yaşından itibaren de kalp yetmezliği gelişmektedir¹³². Demir birikimine bağlı oluşan kardiyomiyopati şelasyon tedavisi ile geri döndürülebilir¹⁰¹. Bu nedenlerden dolayı kardiyak demir yükü talasemi hastalarında belirli aralıklarla ölçülmeli ve demir yükü düzeyine göre şelasyon tedavisi düzenlenmelidir.

Kardiyak demir yükü endomyokardiyal biyopsi ile değerlendirilebilir. Ancak biyopsi invaziv ve riskleri olan bir işlemdir^{133,134}. Ayrıca kardiyak demir birikimi heterojen olduğu için biyopsi sadece örneklem yapılan yeri değerlendirecek ve yanlış bilgi verebilecektir.

Kardiyak demir yükü MRG ile SİO ve relaksometri metotları ile doğru bir şekilde ölçülebilmektedir^{5,132,135-139}. Sinyal intensite oranı metodu relaksometri tekniğine göre daha hızlıdır. Ancak özellikle demir birikimi fazla olan hastalarda daha az hassastır¹¹⁹. Relaksometri teknikleri arasında (spin eko-gradiyent eko)

hangisinin demir birikimi için en iyi teknik olduğu ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Teorik olarak R2* ve R2' metodları demire bağlı oluşan inhomojeniteye R2'den daha sensitiftir. Gradyent eko sekansı kardiyak demir yükü çekimlerinde daha hızlı olduğu için tercih edilmektedir. Ancak gradyent eko sekansında akciğere bağlı oluşan suseptibilite artefaktı ve kandaki oksijenizasyona bağlı oluşan (BOLD) etkilerin görülme olasılığı daha fazladır^{123,124}. Karaciğer ve hipofiz çalışmalarında T2* ve T2 sekanslarının ikisi de uygulanmış ve özellikle düşük demir birikimi olanlarda T2*'nin daha sensitif olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek demir birikimi olan hastalarda iki metodun da sensitivitesinin azaldığı görülmüştür¹²⁷.

T2* MRG sekansı tek nefes tutma (single breath hold) ile yapılabileceği gibi her eko zamanında ayrı nefes tutma tekniği (multi breath hold) ile de yapılabilir. Her iki teknikte de benzer sonuçlar alınmaktadır^{140,141}. Ancak tek nefes tutma tekniği daha kısa sürdüğü için hastalar tarafından daha kolay tolere edilmektedir.

Myokardiyumda demir birikiminin heterojen olduğu histolojik olarak gösterilmiştir^{142,143}. Ancak Pepe ve ark.¹⁴³ multi eko T2* sekansı kullanarak kalpte global T2*'nin, midseptal T2* ile yüksek derecede korele olduğunu gösterdiler. Bu sayede sadece midseptal T2* ölçülerek kardiyak demir yükü daha hızlı bir şekilde değerlendirilebilmektedir.

T2* görüntülerinin analizi sırasında ROI'nin içerdiği alan önem taşımaktadır. Subendokardiyum, subepikardiyal tabakanın içerdiği demirin sadece %50'sini bulundurur¹⁴⁴. Septumda heterojen demir birikimi nedeniyle ROI'nin sol ventriküler septumun tamamını alacak şekilde dikkatli bir şekilde çizilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda kardiyak demir birikimini saptamak için 3T MRG cihazında 16 ekolu, tek nefes tutmalı, EKG tetiklemeli, gradyent eko (T2*) sekansı kullandık. Pepe ve ark.¹⁴³ önerdiği gibi midventriküler midseptal tek kesit aldık. Analiz sırasında ROI epikardiyal ve endokardiyal alanı içine alacak şekilde, akciğere ve kardiyak venlere bağlı oluşan artefaktlar göz önüne alınarak, septumun tamamını kapsayacak şekilde çizildi.

Güncel literatürdeki çalışmaların çoğu 1,5T MRG cihazlarında yapılmıştır. Ancak 3T MRG cihazları, rutin klinik kullanımda giderek daha kabul edilir ve ulaşılabilir olmaya başlamıştır. Bu nedenle 3T cihazlarda demir yükü

değerlendirilmesinin 1,5T cihazlarla karşılaştırılması ve T2* değerlerinin optimize edilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ancak 3T MRG cihazlarında artan B₀ ve B₁ alan inhomojenitesi ile spesifik absorpsiyon oranı (SAR), 3T cihazların teknik olarak kullanımını zor hale getiren durumlardır.

T2 relaksasyonu ile manyetik alan kuvveti arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır. 0,5 T cihazlarda görece olarak daha az manyetik alan kuvveti bulunduğu için, T2 daha az etkilenecek ve hafif demir birikimini tespit etmede daha az sensitif olacaktır¹⁴⁵. 1,5T manyetik alanında ise ağır demir birikimde sinyal intensitesi, gürültü seviyesine yaklaşacak ve T2 reaksiyonunu ölçmek zorlaşacaktır¹⁴⁶. 3T cihazlarda ise daha da artan manyetik alan gücüne bağlı 1,5T cihazlara göre hafif demir birikimini saptamada daha sensitif ama ağır demir birikimini saptamada daha az sensitif olacaktır.

Storey ve ark.⁹⁴ demir birikimini 3T ve 1,5T cihazlarda R2* değerlerini ölçerek karşılaştırmışlardır. Özellikle yüksek demir birikimi olanlarda T2* değerinin milisaniyenin altına düştüğünü ve bu hastalarda minimum eko zamanı ve aralığı kullanılması gerektiğini savunmuşlardır. Ayrıca bu hastalarda 1,5T cihazların, 3T cihazlara tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada 1,5T ve 3T cihazlarda ölçülen R2* değerlerinin ilişkisi formüle edilmiştir.

Hua Guo ve ark.¹⁴⁷ demir birikimi olan hastalarda tek nefes tutmalı, EKG tetiklemeli, “black blood”, multi eko, spin eko ve gradiyent eko sekansları kullanarak 3T ve 1,5T cihazda T2 ve T2* değerlerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda 3T’de ölçtükleri T2* ve T2 sürelerinin aralarındaki lineer ilişki, 1,5T cihazda He ve ark.¹⁴⁸ bulunduğu lineer ilişki ile uyumaktadır. Ayrıca 1,5T’da kardiyak demir birikimi için T2*’de eşik değer olan 20 msn’yi¹⁴⁹, 3T’da 12 msn olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda normal grupta kardiyak T2* zamanı ortalaması normal grupta 26±2,4 msn olarak bulunmuştur. Huo Guo ve ark.¹⁴⁷ normal grupta kardiyak T2* zamanı ortalamasını 32,7±3,6 msn, Storey ve ark.⁹⁴ ise 33,3±4 msn olarak bulmuşlardır. Her iki çalışmada da normal grubun yaş ortalaması (sırasıyla 25,8±2,9 ve 26,1±6,6), çalışmamızdaki normal grubun yaş ortalamasından (32,4±6) düşüktür. Güncel literatürde kardiyak demir yükünün yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir^{135,150}. Yaşa bağlı demir birikimine sekonder olarak bizim çalışmamızda T2* zaman ortalamasının daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Hasta grubumuzda kardiyak T2* ortalaması $19,3 \pm 10,3$ msn bulundu. Yirmi bir hastanın 6'sında T2* zamanı 12 ms'nin altında idi. Demir birikimi bir hastada yüksek seviyede (T2* 3,2 msn), iki hastada orta seviyede (T2* 6,54 ve 6,49), kalan üç hastada ise hafif düzeyde (T2* ortalaması 8,34 msn) saptandı. Huo Guo ve ark.¹⁴⁷ bizim çalışmamızla benzer şekilde hasta grubunda T2* ortalamasını $17,3 \pm 10,3$ (en yüksek 41,7 msn; en düşük 2,7 msn) olarak bulmuşlardır.

Meloni ve ark.¹⁵¹ 3T'de yüksek demir birikiminde sensitivitenin %67'ye kadar düştüğünü, ancak orta düzey demir birikiminde sensitivitenin %97 olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda bir hastada kardiyak demir birikimi yüksek düzeyde çıkmıştır. Ancak T2* değeri, sensitivitenin azaldığı 2 ms'nin üzerinde olduğu için sinyal, gürültü sinyalinin üzerinde idi ve T2* azalma eğrisinin R kare değeri yüksek derecede uyumlu çıktı (0,98).

Westwood ve ark.¹⁴⁰ T2*'nin cihazlar arasında tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu ve Westwood ve ark.¹⁵² farklı makine ve farklı ülkelerde T2* sonuçlarının benzer olduğunu ortaya koydular. Bu nedenle çalışmamızda yapılan ölçümlerin doğruluğunun yüksek olduğu kanısındayız.

Şelasyon tedavisinin olmadığı dönemde, talasemi hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında kardiyak ve karaciğer demir birikimi arasında yüksek derecede korelasyon saptanmıştır. Ancak güncel MRG çalışmalarında kardiyak demir yükü ile karaciğer demir yükü ve serum ferritin düzeyleri uyumsuz bulunmuştur^{5,135-137,139}. Demir kinetiklerinin organlarda farklılık göstermesi ve şelasyon tedavisinin, hepatositlerde myositlere göre daha aktif demir atılımı sağlaması nedeniyle korelasyonun artık izlenmediği düşünülmektedir^{5,135,136}.

Kardiyak demir birikiminin net olarak değerlendirilemediği dönemlerde, karaciğer demir konsantrasyonunun (LIC), total vücut demir yükünü ve demir biriken diğer organlardaki demir yükünü öngörebileceği düşünülmekte idi. Son yıllarda yapılan birçok non-invaziv yöntem ile LIC doğru bir şekilde hesaplanabilmektedir. Bunlar; T1 ve T2 değerleri¹⁵³, T2 relaksasyon zamanı¹⁵⁴, karaciğer proton transvers relaksasyon zamanı¹¹⁸, karaciğer-doku-kas sinyal intensite oranları¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ vb. Ancak karaciğer biyopsisi¹⁶⁰, SQUID veya MRG teknikleri^{5,88,161,162} ile hesaplanan LIC değerleri ile kardiyak demir birikimi öngörülemezdir. Bununla beraber Deborah ve ark.¹⁶³ kronik transfüzyon

hastalarında yaptıkları kohort çalışmada karaciğer ve kardiyak demir birikimi arasında MRG'de zayıf korelasyon bulmuşlardır.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kardiyak T2* zamanı ile karaciğer T2* zamanı ve LIC değeri arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak kardiyak demir birikimi olan hastaların karaciğer T2* zamanı ortalaması ($1,2 \pm 0,7$ msn), kardiyak demir birikimi olmayanlara göre ($4,1 \pm 3,6$ msn) daha düşük bulunmuş olup aralarında anlamlı fark saptanmıştır. Bununla beraber kardiyak demir birikimi hafif düzeyde bulunan üç hastanın ikisinde karaciğer demir birikimi yüksek seviyede, diğer hastada ise orta düzeyde ölçülmüştür. Ayrıca kardiyak demir birikimi orta düzeyde çıkan hastada, karaciğer demir birikimi hafif düzeyde saptanmıştır. Bu nedenlerden ötürü, karaciğer demir yükü yolu ile kardiyak demir yükünü öngörmeye çalışmak, bazı hastaların takibinde hatalara neden olacaktır.

Güncel uygulamalarda kardiyak T2* kesitlerinde görüntü alanına giren karaciğerden de eş zamanlı ölçümler yapıp karaciğer demir birikimi değerlendirilmektedir. Kardiyak sekansında görüntü alanına giren karaciğerde, akciğere ve damarlara bağlı oluşan artefaktlar nedeniyle ölçüm için uygun alan bulmakta zorluk yaşanmaktadır. Çalışmamızda kardiyak T2* kesitlerinde görüntü alanına giren karaciğerden ve karaciğerde demir birikimi için aldığımız T2* görüntülerinden ölçümler yapıldı. Karaciğere yönelik T2* görüntülerinde biri sol lobdan olmak üzere üç adet ölçüm yapıldı ve ortalaması alındı. ROI damar artefaktlarından uzak olacak şekilde çizildi. Kardiyak T2* kesitlerinde görüntü alanına giren karaciğerden ise damar ve akciğere bağlı artefaktlar nedeniyle sadece tek ROI çizilebildi. İki ölçüm arasında çok yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($r=0,954$). Hastalara sadece kardiyak demir birikimi için T2* sekansını almanın, karaciğer demir yükünü de değerlendirebilmek için yeterli olacağı kanısındayız.

Serum ferritin değeri, talasemi hastalarında vücut demir birikimini gösteren güvenilir bir parametre değildir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için; ferritin düzeyi enflamatuar olaylar ve malignitelerde artabilirken, karaciğer hastalıklarında (hepatit, siroz vb.) ferritin düzeyinde düşüş görülebilmektedir^{101,107,164}. Ferritin total demir havuzunun sadece %1'ini yansıtmaktadır¹⁶⁵. Ancak uygulamasının kolay, ucuz ve güvenilir bir test olması nedeniyle talasemi hastalarında şelasyon tedavisinin etkinliği ve demir yükünü öngörmeye kullanılmaktadır¹.

Güncel literatürde karaciğer demir yükü ile ferritin seviyesinin korele olduğu bilinmektedir⁸⁷. Ancak kalpteki demir birikimi ile serum ferritin düzeyi ve karaciğer demir birikimi arasında korelasyon olmadığı bildirilmektedir^{88,89,5,135-137,139}. Myokardiyal biyopsi ile saptanan kardiyak demir birikimi ile serum ferritini arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir¹⁶⁶. Ağır kardiyak hemosiderozisli olgularda bile, serum ferritin düzeyi düşük olabilir. Güncel literatürde de serum ferritin değerleri ile kardiyak T2* değerleri arasında güçlü bir korelasyon saptanmamıştır^{85,88,167-169}.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda, beklendiği gibi kronik transfüzyona bağlı serum ferritin seviyesi belirgin yüksek idi. Serum ferritin değeri 2500 ng/ml üstü ve altı olan hastalar arasında, kardiyak diyastolik ve sistolik fonksiyonlar açısından MRG ve TTE'de yapılan ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptamadık. Silvilairat ve ark.¹⁷⁰ ve Uçar ve ark.¹⁷¹ da serum ferritin ve doku Doppler ölçümleri arasında bir ilişki bulmamışlardır. Ancak serum ferritin düzeyi 2500 ng/ml altında ve üstünde olan talasemi hastaları arasında kardiyak ve karaciğer demir yükü arasında anlamlı farklılık saptandı. Serum ferritin düzeyi 2500 ng/ml üstü olanlarda kardiyak ve karaciğer demir birikimi daha yüksek idi. Serum ferritin düzeyi ile karaciğer T2* arasında negatif orta dereceli, LIC değeriyle ise pozitif orta dereceli korelasyon bulundu. Ancak kardiyak T2* değeri ile ferritin arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı. Ayrıca kardiyak demir birikimi olan ve olmayan hastalar arasında, serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Olivieri ve ark.²⁹ devamlı yüksek (>2500 ng/ml) ferritin düzeyi saptanan hastalarda kalbin etkilenme oranı yüksek (% 75) bildirilmişken, ferritin düzeyi daha düşük olan grupta (< 1000 ng/ml) kalp yetmezliği riski daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kardiyak demir birikimi olan 6 hastanın 4'ünde ferritin düzeyi 2500 ng/ml'nin üzerinde iken diğer 2 hastanın birinde ferritin düzeyi 1000 ng/ml'nin altında diğer hastada ise 1500 ng/ml civarındadır. Ancak çalışmamızda hastaların geçmişe yönelik uzun süreli ferritin düzeylerine bakılmamıştır.

Diğer önemli bir konu kardiyak demir birikimi olan hastalardan hangisinde kardiyak yetmezliğin ve aritminin gelişeceği. Talasemi hastalarından sol ventrikül EF'si belirgin düşük olanlarda, MRG'de kardiyak demir birikimi saptanmıştır^{5,132,172,173}. Ancak MRG'de kardiyak demir birikimi saptanan hastaların çoğunda EF normal sınırlardadır⁵. Aynı şekilde güncel literatürde kardiyak T2* ile

EF arasında ilişki çok zayıf veya yok olarak bulunmuştur^{132,136,137,173}. MRG’de aynı demir yüküne sahip hastaların bazılarında daha hızlı kardiyak yetmezliğin gelişmesinin genetik faktörler ve geçirilmiş myokardit gibi hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür^{174,175}. Kardiyak yetmezlik riski, 1,5T cihazlarda T2* 10 msn ölçülenlerde 160 kat, 6 ms’nin altında ölçülenlerde ise 260 kat artmaktadır. Kardiyak yetmezlik gelişenlerin sadece %2’sinin T2* değeri 10 ms’nin üzerindedir¹⁶⁷.

KMRG yüksek uzaysal ve temporal çözünürlük ile ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede tekrarlanabilir ve yüksek doğruluk oranlarına sahiptir^{72,73}. Kalbin gerçek uzun ve kısa aks ekseninden elde edilen sine görüntüler ile kantitatif ve kalitatif fonksiyonel değerlendirilmeler yapılabilmektedir ancak KMRG’nin asıl üstünlüğü kantitatif fonksiyonel değerlendirmelerdir^{74,75}. Fonksiyonel değerlendirmede ventriküllerin ED ve ES volümleri, EF, strok volüm ve myokardiyal kitle gibi kantitatif global fonksiyonları Simpson metodu ile hesaplanabilmektedir^{7,76}. Günümüzde KMRG, ventriküler sistolik fonksiyonun non-invazif değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir^{7,76}.

TTE kardiyak demir yükünü öngörmeye sınırlı değere sahiptir. Çünkü klinik olarak geç dönemde TTE’de değişiklik saptanmaktadır. Wood ve ark.¹³⁰, Aessopos ve ark.¹⁷² TTE’de total genişlik indeksi (Tdi) ve sol atrial genişlik indeksinin kardiyak demir yükünü öngörmeye spesifik olduğunu, ama sensitivitesinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bundan dolayı erken dönemde bu parametrelerin kullanımını sınırlıdır.

Talasemi hastalarında sistolik fonksiyon geç dönemde bozulmaktadır. Bu nedenle sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce tanı konması önemlidir. Çalışmamızda talasemi hastalarında güncel literatür ile uyumlu olarak EF, MRG ve TTE’de kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur^{132,172}. Ancak Westwood ve ark.¹⁷⁶ kardiyak demir birikimi olmayan talasemi hastalarında EF’yi normal gruba göre yüksek bulmuştur. İki olgu grubu arasında KMRG ile ölçülen EF açısından anlamlı fark saptanmazken, TTE’de ölçülen EF açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Hasta grubunda EDV, ESV, SV ve TTE’de ölçülen EF, normal gruba göre anlamlı farklı bulunmuştur. EDV, ESV ve SV talasemi hastalarında artmıştır. Bayraktaroğlu ve ark.¹⁷⁷ benzer şekilde EDV, ESV ve SV’de artış saptamışlardır.

Talasemi hastalarında kronik anemiye bağlı sol ventriküler volüm ve genişlik artışı EDV ve ESV'de artışa neden olmakta, bunun sonucunda da SV artışı görülmektedir. Westwood ve ark.¹⁷⁶ ise EDV ve SV'de artış saptarken, SV'de normal gruba göre azalma saptamışlardır. Ayrıca çalışmamızda end diyastolik myokard ve papiller kas kitlesi talasemi hastalarında, normal gruba göre artmış olarak saptandı ancak aralarında anlamlı fark saptanmadı.

KMRG'de ölçülen EF ile TTE'de ölçülen EF arasında zayıf derecede korelasyon saptanmıştır ($r=0,380$). Ancak tek kesitten ölçülen fraksiyonel Sind ile iş istasyonu yazılımının otomatik olarak ölçtüğü EF arasında çok yüksek derecede korelasyon izlenmiştir ($r=0,918$). Ayrıca Okayama ve ark.⁸³ fraksiyonel Sind ile TTE'de ölçülen EF arasında yüksek dereceli korelasyon bulmuşlardır ($r=0,85$). Bizim çalışmamızda korelasyon ilişkisinin zayıf derecede olması, TTE ile MRG tetkiki arasında bazı hastaların kan transfüzyonu almaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Diyastolik fonksiyon, sistolik fonksiyona göre sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanısında daha sensitiftir. Talasemi hastalarında Bosi ve ark.¹⁷⁸ ile Seliem ve ark.¹⁷⁹ transmitral erken tepe akım hızının (E dalgası) ve transmitral erken dolun deselerasyon oranının, normal gruba göre anlamlı şekilde artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ancak Hou ve ark.¹⁸⁰ ve Gharzuddine ve ark.¹⁸¹ E dalgasında, Rambaldi ve ark.¹⁸² ile Gharzuddine ve ark.¹⁸¹ ise transmitral erken dolun deselerasyon oranında anlamlı farklılık saptamamıştır.

Aessopos ve ark.¹⁷² on iki tane anatomik ve fonksiyonel TTE parametreyi, kardiyak T2* değerleri ile karşılaştırmıştır. Anatomik parametrelerden; sağ ventrikül genişlik indeksi ve total genişlik indeksi, fonksiyonel parametrelerden; A dalgası ve E/A oranını T2* ile zayıf derecede korele bulmuşlardır.

Çalışmamızda talasemi hastaları ve normal grup arasında TTE değerlendirilmesinde E, EDZ, E/A ve E/Ea anlamlı olarak farklı çıkmıştır. Ancak kardiyak demir birikimi olan ve olmayan hastalar anlamlı farklılık saptanan TTE parametresi bulunmamaktadır.

Çalışmalar arasında çelişkili sonuçların olmasının nedenleri Westwood ve ark.⁶ diyastolik indekslerin preload ile ilişkili olmasına, yaş-cinsiyet-vücut alanı gibi değişkenlerin diyastolik parametrelere etkili olmasına bağlamışlardır. Talasemi

hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası diyastolik parametreleri değerlendiren Fiorillo ve ark.¹⁸³ ve Iarussi ve ark.¹⁸⁴ anlamlı fark saptarken, Ong ve ark.¹⁸⁵, Spirito ve ark.¹⁸⁶ ve Hou ve ark.¹⁸⁰ anlamlı farklılık saptamamıştır.

Diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede KMRG daha az kullanılsa da bu konuda yeni teknikler geliştirilmektedir. Volümetrik dolum eğrileri^{78,79}, faz-kontrast görüntüleri⁸⁰, işaretleme (tagging)⁸¹, “strain encoded”⁸², fraksiyonel alan değişimi⁸³ gibi teknikler diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde üzerinde çalışılan tekniklerdir. Ancak bu teknikler halen rutinde kullanılmamaktadır.

Volümetrik dolum eğrileri tekniğinde konvansiyonel sine kardiyak MR görüntüleri kullanılmaktadır. Ayrıca bir sekansa ihtiyaç bulunmamaktadır. Simpson metodu ile elde edilen hacim ölçüleri ile zaman arasındaki ilişki kullanılarak grafikler elde edilmektedir. Bu grafiklerden pik dolum oranı (peak filling rate-PFR), PFR zamanı, erken ve geç dolum oranları (ekokardiyografide mitral kapaktan ölçülen E ve A dalgaları) hesaplanabilmektedir^{78,79,84}.

Kawaji ve ark.⁷⁸ volümetrik dolum eğrileri ile yaptıkları çalışmada diyastolik disfonksiyonlu hasta grubu ile normal diyastolik fonksiyonlu sağlıklı grup arasında KMGR’de hesapladıkları PFR’de anlamlı fark saptamazken, E/A oranında anlamlı fark bulmuşlardır. Ayrıca TTE’de ölçülen EF’de iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlar, ancak KMRG’de ölçülen EF’de anlamlı fark saptamışlardır. Normal grupta PFR ortalamasını 301 ± 79 ml/sn bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda benzer şekilde PRF ortalaması normal grupta 324 ± 65 ml/sn olarak bulunmuştur.

Westwood ve ark.⁶ sol ventrikül dolum eğrilerinden hesaplanan sol ventrikül gevşemesine bağlı oluşan “early peak filling rate” (EPFE) ve atriyal sistole bağlı oluşan “atriyal peak filling rate” (APFR) değerlerinin oranının (EPFE/APFR), kardiyak demir birikimini saptamada %100 spesifiteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak oranın sensitivitesi yeterince yüksek değildir.

Bizim çalışmamızda volümetrik dolum eğrisi tekniği ile pik dolum oranı (PFR), erken pik dolum oranı (FPFR), erken dolum volümü (FFV), geç pik dolum oranı (SPFR) ve geç dolum volümü (SFV) hesaplanmıştır. Hastalar ile normal grup arasında FPFR ve FFV anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ancak hasta grubunda kardiyak demir birikimi olan ve olmayanlar arasında volümetrik dolum parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Okayama ve ark.⁸³ fraksiyonel alan değişimi tekniğini, renkli hareketli ekokardiyografi (color kinesis echocardiography-CKE) metodunda diyastolik disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılan yontemden yararlanarak geliştirmişlerdir. CKE’de kısa aks görüntüde diyastolün ilk %30’luk kısmında sol ventrikül genişlemesi ölçülmektedir. Bu yonteme benzer şekilde sine görüntülerde mid papiller düzeyde, tek kesitte, total diyastol süresinin %30’una uyan görüntüde, end diyastol ve sistolde ventrikül alanlarını ölçüp oranlayarak diyastolik ve sistolik indeks hesaplamışlardır. Diyastolik indeksi (Dind) ile Ea arasında pozitif yüksek dereceli korelasyon, E/Ea arasında negatif orta dereceli korelasyon bulmuşlardır. Ancak E/A ve DZT ile diyastolik indeks arasında ilişki saptanmamıştır. Sistolik indeks (Sind) ile EF arasında yüksek derecede korelasyon bulmuşlardır.

Çalışmamızda Okayama ve ark.’nın⁸³ anlattığı şekilde fraksiyonel Dind ve Sind hesaplanmıştır. Ayrıca aynı yontem sol ventrikülün tamamına uygulanmış ve global Dind ve Sind elde edilmiştir. Fraksiyonel ve global Dind ve Sind değerlerinde, hasta ve kontrol grubu arasında ve kardiyak demir birikimi olan ve olmayan talasemi hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. TTE’de ölçülen EF ile fraksiyonel Sind arasında zayıf korelasyon saptanırken, fraksiyonel Sind ile KMGR’de ölçülen EF arasında çok yüksek derecede korelasyon saptanmıştır ($r=0,918$). Ayrıca global ve fraksiyonel ölçülen Dind arasında da yüksek derecede korelasyon saptanmıştır ($r=0,836$). Bu sonuçlara dayanarak otomatik segmentasyon yazılımı olmayan ve iş yükü fazla olan merkezlerde EF ve global Dind hesaplanması yerine fraksiyonel Sind ve Dind hesaplanabileceği düşünölmektedir.

Anderson ve ark.⁵ klinik parametrelerin multivariate analizlerinde ventriküler disfonksiyon tedavisi ihtiyacını öngörmeye en anlamlı değişkenin kardiyak T2* olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca Aessopos ve ark.¹⁷² ile Westwood ve ark.⁶ eko parametrelerinin sensitivitesinin düşük olduğu için, kardiyak demir yükünün MRG ile takibini önermişlerdir.

Bizim alışmamızda da TTE ve KMGR’de ölçülen diyastolik ve sistolik fonksiyon parametreleri ile kardiyak T2* arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu nedenle talasemi hastalarının kardiyak demir birikimi ve birikime yönelik şelasyon tedavisi takibinde kardiyak T2* tetkikini önermekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıklarının başında olgu sayısının kısıtlı olması ve hastaların öyküleri (uzun süreli ferritin düzeyleri, almış oldukları şelasyon tedavi rejimleri, transfüzyonel demir yükü vb.) hakkında yeteri kadar bilginin olmaması gelmektedir. Özellikle kardiyak ve karaciğer demir birikimi korelasyonunu değerlendirmede geçmişte aldıkları şelasyon tedavi rejimlerini bilmenin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Serum ferritin düzeyleri Sağlık Bakanlığına bağlı ve Sağlık Bakanlığı denetimindeki farklı merkezlerde değerlendirilmiştir. Testlerin eşik değerleri, testlerin yapıldığı merkezlerde aynı olsa da merkezler arasında kalibrasyon farklılıkları olabilmektedir. Ayrıca KMRG ve TTE tetkiklerinin, transfüzyondan benzer süre sonrası yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceğini düşünüyoruz. 3T MRG cihazlarında kardiyak demir birikimine yönelik yeteri kadar çalışma olmaması ve daha büyük hasta serilerinde uygulanmamış olması çalışmamızın başka bir kısıtlılığını oluşturmaktadır. Bu nedenle 3T MRG'de kardiyak ve karaciğer T2* eşik değerleri ve ideal sekans parametreleri ile ilgili literatürde ortak bir kanı bulunmamaktadır. Diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede KMRG'nin hala rutin olarak kullanılmaması ve yine literatürde ideal teknik ve eşik değerleri ilgili ortak bir kanı olmaması da diğer bir kısıtlılık nedenimizdir.

7.SONUÇ

Organlarda demir birikiminin kantitatif bir şekilde ölçümünde MRG, tekrarlanabilir olması, yüksek sensivite ve spesifite değerleri, non-invaziv olması nedeniyle ilk tercih edilen yöntem olmalıdır.

3T MRG cihazlarının kullanımının artması nedeniyle, 3T MRG cihazlarında yapılan çalışmalar önem kazanmaktadır. 3T cihazlarda artan B_0 değerleri, yüksek düzeyde demir birikimi olan hastalarda teknik zorluk oluşturmaktadır. Bu nedenle yüksek demir birikimi olan hastalarda minimum eko değerleri ve aralığı kullanılmalı ya da bu hastalarda 1,5T MRG cihazları tercih edilmelidir.

Güncel literatür ile uyumlu olarak kardiyak demir birikimi ile serum ferritin düzeyi, karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ve karaciğer T2* zamanının korele olmadığı saptanmıştır.

TTE ve KMRG ile değerlendirilen sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri, talasemi hastalarında normal gruba göre farklı bulunsa da, demir birikimi olan ve olmayan talasemi hastaları arasında bu parametreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca bu parametreler ile kardiyak T2* zamanı arasında korelasyon saptanmamıştır. Kardiyak demir birikimini öngörmede, TTE ve KMGR ile ölçülen parametrelerin yeterli olmadığı anlaşılmıştır.

KMRG ve TTE' de ölçülen EF değeri arasında zayıf derecede korelasyon saptanırken, KMRG'de iş istasyonunun otomatik olarak ölçtüğü EF ile fraksiyonel Sind arasında çok yüksek derecede korelasyon saptanmıştır.

KMRG ile diyastolik fonksiyonları değerlendirmede kullandığımız iki farklı teknikte de rutin sine kısa aks görüntüler kullanılmıştır. Tetkiklerin uygulanabilirliği kolay olmakla birlikte ayrı bir sekansa da ihtiyaç duymamaktadır.

Kardiyak demir yükü için alınan kesite giren karaciğerden yapılan T2* değerleri ile, karaciğer demir yüküne yönelik yapılan görüntülerden elde olunan T2* değerleri arasında yüksek derecede korelasyon saptanmıştır. Kardiyak demir birikimi için alınan sekans, karaciğer demir yükünü belirlemede yeterli bulunmuştur.

Talasemi hastalarında en sık morbidite ve mortalite nedeni olan, demir birikimine baēlı gelişen, kardiyak yetmezliēi erken dönemde önlemede en önemli parametre MRG ile demir birikiminin ölçümüdür.



8. KAYNAKÇA

1. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11. doi:10.1186/1750-1172-5-11.
2. Canatan D, Aydınok Y. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve anormal hemoglobinler. In: Canatan D, Aydınok Y, eds. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi Kitabı.* Antalya: Retma Yayıncılık Ltd.; 2007:11-19.
3. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler: Tanı – Tedavi. *Sağlık Bakanl AÇSAP Genel müdürlüğü; Hemoglobinopati kontrol Programı.* 2007;Antalya(Sağlık Bakanlığı Talasemi Federasyonu).
4. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.* 2010;115:4331-4336. doi:10.1182/blood-2010-01-251348.
5. Anderson L. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22(23):2171-2179. doi:10.1053/euhj.2001.2822.
6. Westwood M a, Wonke B, Maceira AM, et al. Left ventricular diastolic function compared with T2* cardiovascular magnetic resonance for early detection of myocardial iron overload in thalassemia major. *J Magn Reson Imaging.* 2005;22(2):229-233. doi:10.1002/jmri.20379.
7. Messroghli DR, Bainbridge GJ, Alfakih K, et al. Assessment of regional left ventricular function: accuracy and reproducibility of positioning standard short-axis sections in cardiac MR imaging. *Radiology.* 2005;235(1):229-236.
8. Cooley T, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc.* 1925;37:29-30.
9. Çavdar A, Arcasoy A. Incidence of Beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Hemat.* 1971;45:312-317.
10. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in TURKEY.
11. Weatherall D, Clegg J. *The Thalassemia Syndromes.*; :4.th Edition.
12. Weatherall D. The hereditary anaemias. *Br Med J.* 1997;12(3):14-15.
13. Rees DC, Porter JB, Clegg JB, Weatherall DJ. Why are hemoglobin F levels increased in HbE/beta thalassemia? *Blood.* 1999;94:3199-3204.
14. Higgs D, Thein S. The pathophysiology of the thalassemias. In: Weatherall D, Clegg J, eds. *The Thalassemia Syndromes.* 4. edition. Oxford: Blackwell Scientific; 2001:192-236.

15. Cunningham M, Sankaran V, Nathan D, Orkin S. The thalassemias. In: Orkin S, Nathan D, Gingsburg D, Look A, Fisher D, Lux S, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7. edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009:1015-1076.
16. Urrechaga E. Red blood cell microcytosis and hypochromia in the differential diagnosis of iron deficiency and beta-thalassaemia trait. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(5):528-534. doi:10.1111/j.1751-553X.2008.01073.x.
17. Hamblin TJ. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*. 1973;2(7826):455-456.
18. Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. *Am J Clin Pathol*. 1977;67:219-226.
19. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2007;138:291-304. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06654.x.
20. Kazazian HH, Dowling CE, Hurwitz RL, Coleman M, Stopeck A, Adams JG. *Dominant Thalassemia-like Phenotypes Associated with Mutations in Exon 3 of the Beta-Globin Gene*. *Blood* 79, 3014-3018 (1992).
21. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118:3479-3488. doi:10.1182/blood-2010-08-300335.
22. Wolman IJ. Transfusion therapy in cooley's anemia: growth and health as related to long-range hemoglobin levels. A progress report. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;119:736-747.
23. Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;232:201-210.
24. Piomelli S, Karpatkin MH, Arzanian M, et al. Hypertransfusion regimen in patients with Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;232:186-192.
25. Propper RD, Button LN, Nathan DG. New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood*. 1980;55(1):55-60.
26. <http://www.thalassemia.org/medical-professionals-thalassemia/>.
27. Capellini M, Cohen A, Piga A, Porter J, Taher A, eds. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia*. 2. edition. Cyprus:Team up creations: Thalassemia International Federation; 2007.
28. Davies J, Lewis M, Wimpers J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs P. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol*. 2011;155(3):308-317.

29. Olivieri N, Nathan D, McMillan J. survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 1994;331:574-578.
30. Marcus R, Davies S, Bantock H. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassemia major. *Lancet.* 1984;1:392-393.
31. Ehlers K, Giardina PJ, Lesser M, Engle M, Hilgartner M. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr.* 1991;119:540-545.
32. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood.* 2012;120(18):3657-3669.
33. Albera R, Pia F, Morra B. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassemia. *audiology.* 1988;27:207-214.
34. De Virgilis S, Congia M, Turco M. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassaemia. *Arch Dis Child.* 1988;63:250-255.
35. Robins-Browne R, Prpic J. Effects of iron and desferrioxamine on infections with *Yersinia enterocolitica*. *infect immun.* 1985;47:774-779.
36. Porter JB, Jaswon M, Huehns E, East C, Hazell J. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol.* 1989;73:403-409.
37. Borgna-Pignati C, Cappellini MD, De Stefano P. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine-or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood.* 2006;107:3733-3737.
38. Cohen A, Galanello R, Piga A. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol.* 2000;108:305-312.
39. Devanur L, Evans R, Evans P, Hider R. Chelator-facilitated removal of iron from transferrin: relevance to combined chelation therapy. *Biochem J.* 2008;409:439-447.
40. Galanello R, Piga A, Alberti D. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:565-572.
41. Taher A, al Jefri A, Elalfy M. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with beta-Thalassemia: Results from the ESCALATOR Trial. *Acta Hemat.* 2010;123:220-225.
42. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β -thalassemia major. *Haematologica.* 2012;97:842-848.
43. Shinar E, Rachmilewitz EA. Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia. *Semin Hematol.* 1990;27:70-82.

44. Andrews N, Ullrich C, Fleming M. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan D, Orkin S, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7. edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009:1054-1074.
45. Thomas E, Buckner C, Sanders J. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet*. 1982;2:227-229.
46. Apperley J, Carreras E, Glukman E, Gratwohl A, Masszi T, eds. *EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 5. edition. ESH Congress book; 2008.
47. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;850:270-275.
48. Lucarelli G. Bone marrow transplantation for thalassaemia. *J Intern Med Suppl*. 1997;740:49,52.
49. Rivella S, May C, Chadburn A, Riviere I, Sadelain M. A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human beta-globin gene transfer. *Blood*. 2003;101:2932-2939.
50. Rebutta P, Modell C. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. *Lancet*. 1991;337:277-280.
51. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001;115:239-252.
52. Porter JB. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2009;33:37-45.
53. Gardenghi S, Grady R, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in β -thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:1089-1107.
54. Tanno T, Bhanu N, Oneal P. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*. 2007;13:1096-1101.
55. Lambing A, Kachalsky E, Mueller ML. The dangers of iron overload: bring in the iron police. *J Am Acad Nurse Pract*. 2012;24(4):175-183. doi:10.1111/j.1745-7599.2011.00680.x.
56. Merkel P, Simonson D, Amiel S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med*. 1988;318(809-14).
57. Chern J, Lin K, Lu M. Abnormal glucose tolerance in transfusiondependent beta-thalassemic patients. *Diabetes Care*. 2001;24(850-4).
58. Kremastinos D, Farmakis D, Aessopos A. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Hear Fail*. 2010;3:451-458.
59. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:40-47.

60. Kremastinos D, Toutouzas P, Vyssoulis G. Global and segmental left ventricular function in beta-thalassemia. *Cardiology*. 1985;72:129-139.
61. Engle M, Erlandson M, Smith C. Late Cardiac Complications Of Chronic, Severe, Refractory Anemia With Hemochromatosis. *Circulation*. 1964;30:698-705.
62. Wood JC. Cardiac complications in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2009;33:81-86.
63. Taksande A, Prabhu S, Venkatesh S. Cardiovascular aspect of Beta-thalassaemia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10:25-30.
64. Kremastinos D, Tiniakos G, Theodorakis G, Katritsis D, Toutouzas P. Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation*. 1995;91:66-71.
65. Lymberi P, Aessopos A, Karageorga M. Increased IgA natural autoantibody activity in sera of patients with homozygous beta-thalassaemia. *Autoimmunity*. 1990;8:81-82.
66. Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A. Apolipoprotein E epsilon4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassemia. *Blood*. 1998;92(3455-9).
67. Oh J, Seward J, Tjik A. Assessment of Diastolic Function. In: Oh J, Seward J, Tjik A, eds. *The Echo Manual*. Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins; 1999:45-57.
68. Bosi G, Crepaz R, Gamberini M. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart*. 2003;89:762-766.
69. Isaaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:431-442.
70. Weidemann F, Eyskens B, Sutherland G. New ultrasound methods to quantify regional myocardial function in children with heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2002;23:292-306.
71. Garcia M, Rodriguez L, Ares M. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Hear ...*. 1996;(3):648-656.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870396902513>. Accessed October 30, 2014.
72. Epstein FH. MRI of left ventricular function. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(5):729-744. doi:10.1016/j.nuclcard.2007.07.006.
73. White JA, Patel MR. The Role of Cardiovascular MRI in Heart Failure and the Cardiomyopathies. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2007;15(4):541-564.

74. Varaprasathan GA, Araoz PA, Higgins CB, Reddy GP. Quantification of flow dynamics in congenital heart disease: applications of velocity-encoded cine MR imaging. *Radiographics*. 22(4):895-905; discussion 905-906.
75. Kühl HP, Spuentrup E, Wall A, et al. Assessment of myocardial function with interactive non-breath-hold real-time MR imaging: comparison with echocardiography and breath-hold Cine MR imaging. *Radiology*. 2004;231(1):198-207.
76. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: Assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):477-484.
77. Bogaert J, Dymarkowski S, Taylor A. *Clinical Cardiac MRI*. Springer-Verlag; 2005. <http://discovery.ucl.ac.uk/138148/>.
78. Kawaji K, Codella NCF, Prince MR, et al. Automated segmentation of routine clinical cardiac magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular diastolic dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):476-484. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.879304.
79. Mendoza DD, Codella NCF, Wang Y, et al. Impact of diastolic dysfunction severity on global left ventricular volumetric filling - assessment by automated segmentation of routine cine cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:46.
80. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:36.
81. Fernandes VRS, Edvardsen T, Rosen BD, et al. The influence of left ventricular size and global function on regional myocardial contraction and relaxation in an adult population free of cardiovascular disease: a tagged CMR study of the MESA cohort. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(6):921-930.
82. Neizel M, Korosoglou G, Lossnitzer D, et al. Impact of systolic and diastolic deformation indexes assessed by strain-encoded imaging to predict persistent severe myocardial dysfunction in patients after acute myocardial infarction at follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(13):1056-1062.
83. Okayama S, Nakano T, Uemura S, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function by fractional area change using cine cardiovascular magnetic resonance: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):87. doi:10.1186/1532-429X-15-87.
84. Rodríguez-Granillo G a, Mejía-Campillo M, Rosales M a, et al. Left ventricular filling patterns in patients with previous myocardial infarction measured by conventional cine cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(4):795-801. doi:10.1007/s10554-011-9883-5.

85. Brittenham GM, Cohen A, McLaren C. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol.* 1993;42:81-85.
86. Worwood M. Serum ferritin. In: Cook J, ed. *Iron.* New York: Churchill Livingstone; 1980:59-89.
87. 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. doi:10.1056/NEJM200008033430503.
88. Tanner MA, Galanello R, Dessi C. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8:543-547.
89. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, Kontoghiorghes G. Low serum ferritin levels are misleading for detecting cardiac iron overload and increase the risk of cardiomyopathy in thalassemia patients. The importance of cardiac iron overload monitoring using magnetic resonance imaging T2 and T2*. *Hemoglobin.* 2006;30:219-7.
90. Telfer P, Prestcott E, Holden S. 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.
91. Kirk P, He T, Anderson LJ. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32:315-319.
92. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood.* 2005;106(4):1460-1465. doi:10.1182/blood-2004-10-3982.
93. Anwar M, Wood J, Manwani D, Taragin B, Oyeku SO, Peng Q. Hepatic Iron Quantification on 3 Tesla (3 T) Magnetic Resonance (MR): Technical Challenges and Solutions. *Radiol Res Pract.* 2013;2013:628150. doi:10.1155/2013/628150.
94. Storey P, Thompson A. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5 T. *J Magn* 2007;25(3):540-547. doi:10.1002/jmri.20816.R2.
95. Konez O. Manyetik Rezonans Görüntüleme. <http://www.konez.com/>.
96. Tuncel E, ed. Manyetik Rezonans. In: *Klinik Radyoloji.* Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitapevi; 2007.
97. Chavhan G, Babyn P, Thomas B. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications 1. *Radiographics.* 2009;29:1433-1449. <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/rg.295095034>. Accessed October 28, 2014.

98. Hendrick R. Image contrast and noise. In: Stark D, Bradley W, eds. *Magnetic Resonance Imaging*. 3. Edition. St. Louis: Mosby; 1999:43-68.
99. Chavhan G, Babyn P, Jankharia B, Cheng H, Schroff M. Steady-state MR imaging sequences: physics, classification, and clinical applications. *Radiographics*. 2008;28:1147-1160.
100. Gossuin Y, Muller RN, Gillis P. Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. *NMR Biomed*. 2004;17:427-432.
101. Porter JB, Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002;15(2):329-368.
102. Tian G, Shen J, Su S, et al. Evaluation of hydroxyethyl-starch-ferritoxamine as an intravascular MR contrast agent for assessment of myocardial perfusion. *Acta Radiol Suppl*. 1997;412:85-90.
103. Alustiza J, Artetxe J, Castiella A. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004;230:479-484.
104. Gillis P, Moiny F, Brooks RA. On T2-shortening by strongly magnetized spheres: A partial refocusing model. *Magn Reson Med*. 2002;47(2):257-263.
105. Gossuin Y, Roch A, Muller RN, Gillis P, Lo Bue F. Anomalous nuclear magnetic relaxation of aqueous solutions of ferritin: An unprecedented first-order mechanism. *Magn Reson Med*. 2002;48(6):959-964.
106. Gossuin Y, Roch A, Lo Bue F, Muller RN, Gillis P. Nuclear magnetic relaxation dispersion of ferritin and ferritin-like magnetic particle solutions: A pH-effect study. *Magn Reson Med*. 2001;46(3):476-481.
107. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004;363(9406):357-362. doi:10.1016/S0140-6736(04)15436-6.
108. Kaltwasser JP, Gottschalk R, Schalk KP, Hartl W. Non-invasive quantitation of liver iron-overload by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 1990;74(3):360-363.
109. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N, Efremidis SC. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol*. 2007;17(12):3025-3030. doi:10.1007/s00330-007-0683-1.
110. Drakonaki EE, Maris TG, Papadakis A, Karantanas AH. Bone marrow changes in beta-thalassemia major: Quantitative MR imaging findings and correlation with iron stores. *Eur Radiol*. 2007;17(8):2079-2087.
111. Papakonstantinou O, Maris TG, Kostaridou S, Ladis V, Vasiliadou A, Gourtsoyiannis NC. Abdominal lymphadenopathy in beta-thalassemia: MRI features and correlation

- with liver iron overload and posttransfusion chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(1):219-224. doi:10.2214/ajr.185.1.01850219.
112. Papakonstantinou O, Ladis V, Kostaridou S, et al. The pancreas in beta-thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1535-1543. doi:10.1007/s00330-006-0507-8.
 113. Papakonstantinou O, Drakonaki EE, Maris T, Vasiliadou A, Papadakis A, Gourtsoyiannis N. MR imaging of spleen in beta-thalassemia major. *Abdominal Imaging.* 2006:1-7.
 114. Gandon Y. Hemochromatosis and MRI. *Dep Med Imaging, Univ Hosp Rennes Web site.* 2008. <http://www.radio.univ-rennes1.fr/HomeEN.html>.
 115. Wood JC, Ghugre NR. MRI assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin.* 2008;230:479-484.
 116. Carr H, Purcell E. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Phys Rev.* 1954;94(3):630-638. doi:10.1103/PhysRev.94.630.
 117. Meiboom S, Gill D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Rev Sci Instrum.* 1958;29(8):688-691.
 118. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. *Noninvasive Measurement and Imaging of Liver Iron Concentrations Using Proton Magnetic Resonance.*; 2005:855-861. doi:10.1182/blood-2004-01-0177.
 119. Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatr Radiol.* 2007;37(12):1191-1200; quiz 1308-1309. doi:10.1007/s00247-007-0567-1.
 120. Gelman N, Gorell JM, Barker PB, et al. MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content. *Radiology.* 1999;210(3):759-767.
 121. Gorell JM, Ordidge RJ, Brown GG, Deniau JC, Buderer NM, Helpert JA. Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurology.* 1995;45(6):1138-1143.
 122. Ordidge RJ, Gorell JM, Deniau JC, Knight RA, Helpert JA. Assessment of relative brain iron concentrations using T2-weighted and T2*-weighted MRI at 3 Tesla. *Magn Reson Med.* 1994;32(3):335-341.
 123. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD, Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging.* 2006;23(1):9-16. doi:10.1002/jmri.20467.
 124. Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, et al. Changes in myocardial oxygenation and perfusion under pharmacological stress with dipyridamole: Assessment using T2* and T1 measurements. *Magn Reson Med.* 1999;41(4):686-695.

125. Kontoghiorghes GJ, Kolnagou A. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2* validation and utility. *Lancet*. 2003;361(9352):184.
126. Bauer WR, Nadler W, Bock M, et al. Theory of the BOLD effect in the capillary region: An analytical approach for the determination of T2/* in the capillary network of myocardium. *Magn Reson Med*. 1999;41(1):51-62.
127. Papakonstantinou O, Kostaridou S, Maris T, et al. Quantification of liver iron overload by T2 quantitative magnetic resonance imaging in thalassemia: impact of chronic hepatitis C on measurements. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(2):142-148. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10206461.
128. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-1083.
129. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-133. doi:10.1016/j.echo.2008.11.023.
130. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev*. 2008;22(SUPPL. 2).
131. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989;2(8653):27-30.
132. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:373-378. doi:10.1196/annals.1345.045.
133. Barosi G, Arbustini E, Gavazzi A, Grasso M, Pucci A. Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on iron overloaded patients. *Eur J Haematol*. 1989;42(4):382-388.
134. Baraldi-Junkins C, Levin HR, Kasper EK, Rayburn BK, Herskowitz A, Baughman KL. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *J Hear Lung Transpl*. 1993;12(1 Pt 1):63-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8443204>.
135. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, et al. Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassaemic patients. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2006;28(5):311-315.
136. Alexopoulou E, Stripeli F, Baras P, et al. R2 relaxometry with mri for the quantification of tissue iron overload in β -Thalassaemic patients. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(2):163-170. doi:10.1002/jmri.20489.
137. 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(5):736-742. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05104.x.

138. Sparacia G, Iaia A, Banco A, D'Angelo P, Lagalla R. Transfusional hemochromatosis: quantitative relation of MR imaging pituitary signal intensity reduction to hypogonadotropic hypogonadism. *Radiology*. 2000;215(3):818-823.
139. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Heickendorff L, Jensen LG, Ellegaard J. Indirect evidence for the potential ability of magnetic resonance imaging to evaluate the myocardial iron content in patients with transfusional iron overload. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. Vol 12.; 2001:153-166.
140. Westwood M a, 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(5):616-620. doi:10.1002/jmri.10396.
141. 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(1):33-39.
142. Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, Ilstrup DM, Gersh BJ. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(6):1239-1243.
143. Pepe A, Positano V, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(5):662-668. doi:10.1002/jmri.20566.
144. Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA, et al. Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: a catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Res*. 1980;14(12):719-724.
145. Mavrogeni SI, Markussis V, Kaklamanis L, et al. A comparison of magnetic resonance imaging and cardiac biopsy in the evaluation of heart iron overload in patients with beta-thalassemia major. *Eur J Haematol*. 2005;75(3):241-247. doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00474.x.
146. Mavrogeni S, Gotsis ED, Berdousi E, et al. Myocardial and hepatic T2* magnetic resonance evaluation in ex-thalassemic patients after bone-marrow transplantation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(6):739-745.
147. Guo H, Au W, Cheung J. Myocardial T2 quantitation in patients with iron overload at 3 Tesla. *J Magn* 2009;30(2):394-400. doi:10.1002/jmri.21851.Myocardial.
148. He T, Smith GC, Gatehouse PD, Mohiaddin RH, Firmin DN, Pennell DJ. On using T2 to assess extrinsic magnetic field inhomogeneity effects on T2* measurements in myocardial siderosis in thalassemia. *Magn Reson Med*. 2009;61(3):501-506. doi:10.1002/mrm.21874.
149. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: A prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol*. 2004;127(3):348-355.

150. Christoforidis A, Haritandi A, Tsatra I, Tsitourides I, Karyda S, Athanassiou-Metaxa M. Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with α -thalassaemia major: Comparison between different chelation regimens. *Eur J Haematol*. 2007;78(1):52-57.
151. Meloni A, Positano V, Keilberg P, et al. Feasibility, reproducibility, and reliability for the T²* iron evaluation at 3 T in comparison with 1.5 T. *Magn Reson Med*. 2012;68(2):543-551. doi:10.1002/mrm.23236.
152. Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T²* measurements of myocardial iron in thalassaemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21(5):531-538.
153. Stark DD, Moseley ME, Bacon BR, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of hepatic iron overload. *Radiology*. 1985;154(1):137-142.
154. Gomori JM, Horev G, Tamary H, et al. Hepatic iron overload: quantitative MR imaging. *Radiology*. 1991;179(2):367-369. doi:10.1148/radiology.179.2.2014276.
155. Hernandez RJ, Sarnaik SA, Lande I, et al. MR evaluation of liver iron overload. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;12(1):91-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335677>.
156. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 1994;193(2):533-538.
157. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L'Herminé C. Hepatic iron overload: Diagnosis and quantification with MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1997;168(5):1205-1208.
158. Fenzi A, Bortolazzi M, Marzola P. Comparison between signal-to-noise ratio, liver-to-muscle ratio, and 1/T² for the noninvasive assessment of liver iron content by MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2003;17(5):589-592.
159. Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004;230(2):479-484.
160. Berdoukas V, Dakin C, Freeman A, Fraser I, Aessopos A, Bohane T. Lack of correlation between iron overload cardiac dysfunction and needle liver biopsy iron concentration. *Haematologica*. 2005;90(5):685-686.
161. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassaemia and sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(5):1934-1936. doi:10.1182/blood-2003-06-1919.
162. Aessopos A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. Cardiac magnetic resonance imaging R²* assessments and analysis of historical parameters in patients with transfusion-dependent thalassaemia. *Haematologica*. 2007;92(1):131-132.

163. Chirnomas SD, Geukes-Foppen M, Barry K, et al. Practical implications of liver and heart iron load assessment by T2*-MRI in children and adults with transfusion-dependent anemias. *Am J Hematol.* 2008;83(10):781-783.
164. Papakonstantinou OG, Maris TG, Kostaridou V, et al. Assessment of liver iron overload by T2-quantitative magnetic resonance imaging: Correlation of T2-QMRI measurements with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. *Magn Reson Imaging.* 1995;13(7):967-977.
165. Papakonstantinou O, Alexopoulou E, Economopoulos N, et al. Assessment of iron distribution between liver, spleen, pancreas, bone marrow, and myocardium by means of R2 relaxometry with MRI in patients with beta-thalassemia major. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(4):853-859. doi:10.1002/jmri.21707.
166. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Thalassemia heart disease: A comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest.* 2005;127(5):1523-1530.
167. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation.* 2009;120(20):1961-1968. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487.
168. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol.* 1972;25(4):326-329.
169. Chapman RW, Hussain MA, Gorman A, et al. Effect of ascorbic acid deficiency on serum ferritin concentration in patients with beta-thalassaemia major and iron overload. *J Clin Pathol.* 1982;35(5):487-491.
170. Silvilairat S, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Charoenkwan P, Phornphutkul C. Tissue Doppler echocardiography reliably reflects severity of iron overload in pediatric patients with ?? thalassemia. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(3):368-372.
171. Uçar T, Ileri T, Atalay S, Uysal Z, Tutar E, Ertem M. Early detection of myocardial dysfunction in children with beta-thalassaemia major. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25(4):379-386. doi:10.1007/s10554-008-9404-3.
172. Aessopos A, Giakoumis A, Fragodimitri C, et al. Correlation of echocardiography parameters with cardiac magnetic resonance imaging in transfusion-dependent thalassaemia major. *Eur J Haematol.* 2007;78(1):58-65. doi:10.1111/j.1600-0609.2006.00770.x.
173. Pennell D. MRI and iron-overload cardiomyopathy in thalassaemia. *Circulation.* 2006;113(11):f43-f44.
174. Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassemia. *Blood.* 1998;92(9):3455-3459.

175. Ferrara M, Matarese SM, Francese M, et al. Role of apolipoprotein E (APOE) polymorphism on left cardiac failure in homozygous beta thalassaemic patients. *Br J Haematol.* 2001;114(4):959-960.
176. Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassaemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(6):1147-1151.
177. Bayraktaroğlu S, Aydinok Y, Yildiz D, Uluer H, Savaş R, Alper H. The relationship between the myocardial T2* value and left ventricular volumetric and functional parameters in thalassaemia major patients. *Diagnostic Interv Radiol.* 2011;17(4):346-351.
178. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, et al. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart.* 2003;89(7):762-766.
179. Seliem MA, Al-Saad HI, Bou-Holaigah IH, Khan MN, Palileo MR. Left ventricular diastolic dysfunction in congenital chronic anaemias during childhood as determined by comprehensive echocardiographic imaging including acoustic quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2002;3(2):103-110.
180. Hou JW, Wu MH, Lin KH, Lue HC. Prognostic significance of left ventricular diastolic indexes in beta-thalassaemia major. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148(8):862-866.
181. Gharzuddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in beta-thalassaemia major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiogr.* 2002;3(1):47-51.
182. Rambaldi R, Poldermans D, Vletter WB, Bax JJ, Roelandt JR. Tissue Doppler imaging and the quantification of myocardial function. *Int J Card Imaging.* 1998;14(4):241-242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9934612>.
183. Fiorillo A, Farina V, D'Amore R, Scippa L, Cortese P, DeChiara C. Longitudinal assessment of cardiac status by echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in thalassaemic children. *Acta Paediatr.* 2000;89(0803-5253 (Print)):436-441.
184. Iarussi D, Di Salvo G, Pergola V, et al. Pulsed Doppler tissue imaging and myocardial function in thalassaemia major. *Heart Vessels.* 2003;18(1):1-6. doi:10.1007/s003800300000.
185. Ong M-L, Hatle LK, Lai V-M, Bosco J. Non-invasive cardiac assessment in beta-thalassaemia major. *Int J Clin Pract.* 2002;56(5):345-348.
186. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassaemia major. *Circulation.* 1990;82(1):88-94.

