

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TALASEMİ MAJÖR TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN KARDİYAK VE KARACİĞER DEMİR
BİRİKİMİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat BAYAV

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TALASEMİ MAJÖR TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN KARDİYAK VE KARACİĞER DEMİR
BİRİKİMİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat BAYAV

**Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Nilgün İŐIKSALAN ÖZBÜLBÜL**

**ESKİŞEHİR
2019**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Murat BAYAV' a ait ‘‘Talasemi majör tanısı ile takip edilen hastaların kardiyak ve karaciğer demir birikiminin manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi’’ adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nilgün IŞIKSALAN ÖZBÜLBÜL
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Fahrettin KÜÇÜKAY
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun

Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŐEKKÖR

Eskiőehir Osmangazi Őniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eęitimim sűresince bana aktardıkları bilgi ve deneyimleri ile eęitimimde emegi geęen tűm deęerli hocalarıma teőekkűrlerimi sunarım. Tezimin hazırlanması sűrecinde desteęini hię esirgemeyen ve asistanlık eęitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gűsteren tez danıőmanım, deęerli hocam Sayın Prof. Dr. Nilgűn IŐIKSALAN ŐZBÖLBÖL'e, teőekkűr eder, saygılarımı sunarım.



ÖZET

Bayav, M. Talasemi majör tanısı ile takip edilen hastaların kardiyak ve karaciğer demir birikiminin manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Bu çalışmada, talasemi major hastalarında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2*sekansı ile kardiyak ve karaciğer demir yükünün araştırılması amaçlandı. Bu amaçla Talasemi major tanılı 11 hasta (6 Kadın, 5 Erkek) retrospektif çalışmaya dahil edildi. 3 Tesla General Electric Discovery™ MR750W MRG cihazında T2* sekansı ile myokard ve karaciğer demir birikimi değerlendirildi. Kardiyak T2* değeri mid-septumdan ölçüldü, <20 msn ise siderozis açısından anlamlı olarak kabul edildi . T2* 10-20 msn ise orta derecede, <10 msn ise ciddi kardiyak demir birikimi olarak kategorize edildi. Karaciğer demir birikimi; T2* > 11.4 msn ise normal, 3.8-11.4 msn ise hafif, 1.8-3.8 msn ise orta ve <1.8 msn ciddi olarak kategorize edildi. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik verileri hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Hastaların yaşları 9-21 yaş (ort. 13,89 yaş) arasında değişmekteydi. 11 hastanın 3'ünde (%27,3) kardiyak siderozis saptandı, 2 hastada orta derecede, 1 hastada ciddi kardiyak demir birikimi mevcuttu. Karaciğerde, tüm hastalarda demir birikimi tespit edildi. 4 hastada (%36,4) hafif düzeyli, 5 hastada (%45,5) orta düzeyli, 2 hastada (%18,1) ciddi hepatik demir birikimi saptandı. 11 hastanın 10'u (%90,9) oral demir şelasyon tedavisi almaktaydı. 11 hastadan 3'ünde (%27,2) serum ferritin değeri <1000 ng/ml idi. Serum ferritin değerleri ile kardiyak T2* değeri arasında güçlü negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0.729$, $p=0,011$). Çalışma grubunda kardiyak T2* ve karaciğer T2* değerleri arasında ve serum ferritin ile karaciğer T2* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi (sırasıyla; $p=0,82$, $p=045$). Sonuç olarak; Kardiyak T2* görüntüleme miyokard disfonksiyonu ortaya çıkmadan önce, kardiyak siderozisi göstermede başarılı ve non-invaziv bir yöntemdir. Transfüzyon bağımlı talasemi majör hastalarında aynı seansta simultane olarak kardiyak ve karaciğer T2* değerlerinin ölçülerek demir birikiminin klinik bulgular ortaya çıkmadan önce fark edilmesi ve şelasyon tedavisinin erken dönemde başlanması için yol gösterici olmasını sağlayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Talasemi Major, Kardiyak siderozis, Kardiyak MRG, T2*

ABSTRACT

Bayav, M. Assesment of Iron Overload with Magnetic Resonans Imaging, Patients Diagnosed with Thalessemia Major. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Eskişehir, 2018. In this study, assesment of cardiac and hepatic iron overload in thalasemia major patients with Magnetic Resonance Imaging T2* sequence was aimed. For this purpose, 11 thalasemia major patient (6 female, 5 male) was included in this retrospective study. With General Electric Discovery™ MR750W 3 Tesla MRI scanner; myocard and liver iron overload was assessed with T2* sequence. Cardiac T2* time was measured at mid-septum; <20 msec was accepted significant for siderosis. If T2* time was 10-20 msec, considered moderate siderosis; if T2* time was <10 msec, considered severe cardiac siderosis. Liver iron overload was categorised normal if T2* time was >11,4 msec; categorised mild if T2* time was 3,8-11,4 msec; categorised modarate if T2* time was 1,8-3,8 msec; categorised severe if T2* time was <1,8 msec. Demographic, laboratory and clinic informations of patients was obtained and recorded from hospital information system (HIS). Age of the patients was 9-21 years (mean: 13,89). Cardiac siderosis was detected in 3 patients (%27,3) within 11 total patients. 2 patient had modarate cardiac siderosis, 1 patients had severe cardiac siderosis. There was liver iron overload in all patients. 4 (%36,4) patients had mild iron overload, 5 (%45,5) patients had moderate iron overload, 2 patient (%18,1) had severe iron overload. In 11 patients, 10 patient had iron chelation theraphy. In 3 patients, serum ferritin level was <1000 ng/ml. Between serum ferritin levels and cardiac T2* time, there was statistically significant strong negative correlation ($r=-0,729$, $p=0,011$). There was no statistically significant correlation between cardiac T2* time and liver T2* time or serum ferritin levels and liver T2* time (respectively; $p=0,82$ and $p=0,45$). In conclusion; Cardiac T2* imaging is a sucessful and non-invazive modality, which can demonstrate cardiac siderosis; before the myocardial dysfunction emerged. In one session, measuring cardiac and liver T2* time simultaneously, in tranfusion dependent thalasemia major patiens can lead to the detection of iron overload before clinical manifestations and guide early onset of chelation therapy.

Keywords: Thalasemia major, Cardiac siderosis, Cardiac MRI, T2*

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Talasemi	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. β Talasemi	3
2.3.1. Normal Hemoglobin Yapısı ve Özellikleri	3
2.3.2. β Talasemi Patofizyolojisi ve Kliniği	4
2.3.3. β Talasemide Tanı	6
2.3.4. β Talasemide Tedavi	7
2.3.5. β Talasemide Komplikasyonlar	10
2.3.6. Demir Birikiminin Takibi	14
2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
2.4.1. Kardiyak MRG Fizik Temelleri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Seçimi	23
3.2. MRG Protokolü	23
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	24
3.4. Serum Demir ve Ferritin Miktarının Değerlendirilmesi	26
3.5. İstatiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Özellikler	28

	Sayfa
4.2. MRG ve Laboratuvar Bulguları	29
4.3. Olgu Örnekleri	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42



SİMGELER VE KISALTMALAR

CE	Kapiller Elektropoez
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
fL	Filolitre
FOV	Field of View
GRE	Gradient Eko
Hb	Hemoglobin
HBV	Hepatit B virüs
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCC	Hepatoselüler Kanser
HCV	Hepatit C virüs
HLA	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HLPC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
İTP	İdiyopatik Trombositopenik Purpura
İV	İntravenöz
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ng	Nanogram
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD AG	Proton Dansite Ağırlıklı Görüntüleme
ROI	Region Of Interest
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
T2* AG	T2* Ağırlıklı Görüntüleme
TE	Eko Zamanı (Echo Time)
TIF	Uluslararası Talasemi Federasyonu
TR	Tekrarlama zamanı (repetition time)
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Hemoglobın α ve β zincirinin kromozomlar üzerindeki yerleşimi	4
2.2. Kapiller elektroforez grafisi	7
2.3. Talasemi majörde karaciğer hasarlanmasının ana nedenleri	12
2.4. MRG cihazının şematik çizimi	17
2.5. T1 ve T2* relaksasyon süreci	20
3.1. Short aksiyel planda myokard T2* haritasında mid septumda çizilen ROI	25
3.2. Karaciğer T2* haritası üzerinde oluşturulan ROI örneği	26
4.1. Kardiyak T2* süresi ile son iki yıldaki kan serum ferritin ortalamaları arasındaki güçlü negatif korelasyon	31
4.2. Karaciğer T2* süresi ile son iki yıldaki kan serum ferritin ortalamaları arasındaki ilişki	32

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. HLPC ile hemoglobin elektroforezinin eşik değerleri	6
2.2. Dalağın hematolojik ve immunolojik fonksiyonları	8
2.3. Talasemi majörün kardiyovasküler komplikasyonlarının sınıflandırılması	10
2.4. Talasemi majör hastalarında enfeksiyon sıklığını arttıran sebepler	14
2.5. TE ve TR değerine göre oluşan görüntü kontrastı	22
4.1. Demografik veriler ve MRG bulgularının cinsiyete göre dağılımları	29
4.2. Kardiyak Siderozis ve Karaciğerde demir birikimi dağılımları	30
4.3. Kardiyak siderozise göre laboratuvar değerlerinin ortalamaları	30



1. GİRİŞ

Talasemiler hemoglobin üretimindeki bozulma nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal anemilerdir. β -talasemi, hemoglobin yapısındaki β -globülin sentezinin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Dünya genelinde insanların %1,67'si α yada β -talasemi için heterozigottur [1].

Anemi nedeniyle kan transfüzyonu alan hastalarda transfüzyonu yapılan eritrositlerin demir içermesi nedeniyle ve daha az katkıda bulunmakla birlikte etkin olmayan eritropoezin gastrointestinal sistemden uygunsuz demir emilimine neden olması nedeniyle sekonder hemokromatozis ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal hastalıklar arasında, sekonder hemokromatozis en sık talasemiler nedeniyle ortaya çıkmaktadır [2]. Talasemi hastalarında demir birikimi nedeniyle kalp yetmezliği dilate ve restriktif tipte olmak üzere iki tipte ortaya çıkmakta olup kalp yetmezliği dışında aritmi, myokardit, perikardit ve myokard enfarktı da görülebilmektedir. Talasemi hastalarında kardiyak nedenler en sık (%71) mortalite nedenidir [3]. Ayrıca talasemi hastalarında demir birikimi nedeniyle karaciğer yetmezliği ve siroz ile birlikte endokrin organlarda demir birikimi olmasıyla beraber tiroid hastalıkları, hipoparatiroidi, diabetes mellitus ve hipogonadizm ortaya çıkabilmektedir [4].

Serum ferritin düzeyinin ölçülmesi demir birikiminin tahmin edilmesinde en sık kullanılan non-invaziv yöntemdir. Ayrıca biyopsi yoluyla karaciğer demir miktarı da ortaya konabilmektedir. Ancak her ikisi de tam anlamıyla kardiyak demir birikimini ve sol ventrikül disfonksiyonunu ortaya koyamamaktadır [1]. Manyetik rezonans görüntüleme T2* 'gradient echo' (GRE) sekansı demir birikimi ile azalan ve milisaniye cinsinden ölçülen bir kantitatif manyetik rezonans görüntüleme parametresi olup kardiyak demir birikimi ile doğrudan bağlantılıdır [5].

T2* relaksasyon süresi milisaniye cinsinden, transvers manyetizasyonun bozulması ve manyetik homojen olmamayı ölçmektedir. Manyetik duyarlılık ağırlıklı inceleme gibi serebral kanama alanlarına duyarlı sekanslar, bazı fonksiyonel görüntüleme sekansları ve doku demir miktarının tahmini gibi kullanım alanları mevcuttur [5].

Bu çalışmada kan transfüzyonu bağımlı talasemi majör hastalarının kardiyak ve demir birikimlerinin MRG T2* GRE sekansı yardımıyla değerlendirilmesi,

görüntüleme öncesindeki laboratuvar kayıtlarının, demir şelasyon tedavisi alıyorsa şelasyon tedavisinin ve varsa ek klinik bulguların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi

Talasemiler hemoglobin sentezindeki bozulmalardan kaynaklanan herediteler anemilerdir. Bir çok organı etkileyip hayat boyu tedavi gerektirmektedir. Bu nedenle talasemiler morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler [1].

2.2. Epidemiyoloji

Talasemiler dünya genelinde en sık genetik bozukluk olmakla birlikte tüm dünyada insan popülasyonunun % 4,83'ü hemoglobin varyantları taşıyıcılarıdır. Tüm dünyadaki popülasyonun ise % 1,67'si α yada β talasemi açısından taşıyıcıdır. Semptomatik olan homozigot ve heterozigot bireylerin oranı ise talasemilerde her 1000 doğumda 0,44 olarak karşımıza çıkmaktadır [6].

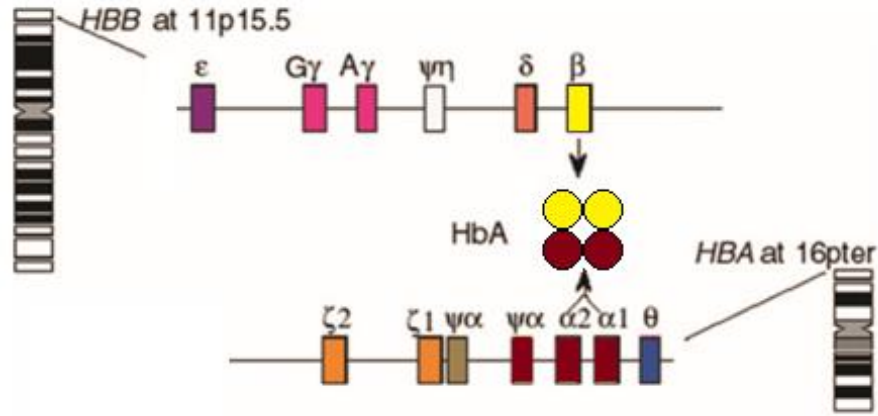
β talaseminin dünya üzerindeki dağılımı sıtmanın yakın zamana dek yada halen endemik olduğu bölgelerde yoğunlaşmaktadır. Bu durum heterozigot β talasemi taşıyıcılarının sıtma enfeksiyonuna daha dirençli olması ile açıklanmaktadır [7].

2.3. β Talasemi

2.3.1. Normal Hemoglobin Yapısı ve Özellikleri

Hemoglobin eritrositlerin dokulara oksijen taşıyan kısmıdır. Globüler şekilli ikişer çift α ve β , γ , yada δ zincirlerinden oluşan globin ve içerisinde globin zincirine kovalent bağlı toplam dört adet oksijen bağlayabilen hem grubundan oluşan yapı hemoglobin adını almaktadır. Sağlıklı insanlarda hemoglobinin %95'i HbA($\alpha_2\beta_2$)' den oluşmakta olup ayrıca küçük oranda (<%3,5) HbA2($\alpha_2\delta_2$) bulunmaktadır [8].

Globin polipeptidi α zinciri kromozom 16'da kodlanmakta olup diğer globin polipeptit zincirleri kromozom 11'de kodlanmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hemoglobin α ve β zincirinin kromozomlar üzerindeki yerleşimi [9].

Embriyonik hayattan doğuma kadar süreçte HbF($\alpha_2 \gamma_2$) baskın olarak dolaşımda bulunup doğum sırasında dolaşımdaki hemoglobinin %90'ını oluşturmaktadır. Hayatın ilk bir yılında kademeli olarak HbA ile yer değiştirmektedir. Bu nedenle erişkin yaşamda dolaşımda baskın olan HbA yapısındaki α ve β globin zincirleri dışındaki mutasyonlar genellikle ciddi klinik bulgu vermemektedir [8, 10, 11].

2.3.2. β Talasemi Patofizyolojisi ve Kliniği

Talasemiler klinik olarak çok değişken derecelerde bulgu verebilirler. Klinik bulgular doğrudan hatalı olarak üretilen globin zincirlerinin birikmesi ile orantılıdır. β talasemilerde hatalı sentezlenmiş α globin zincirleri birikmekteyken; α talasemilerde hatalı sentezlenmiş β globin zincirleri birikmektedir. Biriken globin zincirleri hücre membranı üzerinde değişken sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu durum, talasemi majör varyasyonlarında; genel olarak değişken derecelerde etkin olmayan hematopoez ve kırmızı kan hücrelerinin hemolizi ile sonuçlanmaktadır [12]. Hayvan ve insan üzerinde yapılan çalışmalarda β talasemilerde hücre membranı iskeletini oluşumuna katkı sağlayan α globinin rolü ortaya konmuştur. Bu nedenle talasemilerde hücre membranı kararlılığı azalmakta ve daha kırılabilir hale gelmektedir [13, 14]. α globin sentezindeki bozulma sonucunda β globin sentezindeki sadece %10 artışın, hücre membranındaki membran iskeleti ile ilişkili α globindeki %50 azalma ile sonuçlandığı ve bu durumda hücre membranının 3 kat daha fazla deforme olabilir hale geldiği ortaya konmuştur [13].

Genlerdeki değişken derecedeki bozulmalar ve değişken klinik sonuçlar neticesinde β talasemiler klinik olarak; β talasemi majör ve β talasemi intermedia olarak sınıflandırılmaktadır.

β talsemi majör grubunda hastalar, genellikle hayatın ilk 2 yılı içerisinde; hayatta kalabilmek için kan transfüzyonuna gerek duyarlar. Kan transfüzyon bağımlı olmaları ile talasemi intermedia grubundan ayrılırlar. Genetik olarak homozigot olanlar talasemi majör yada intermedia grubunda olabileceğinden tanının konması gereksiz kan transfüzyonlarından kaçınma ve gerekli tedavinin aksamaması için önem taşımaktadır. Talasemi majör grubundaki infantlarda gelişme geriliği ve zamanla artan solgunluk öne çıkan klinik bulgulardandır. Ayrıca splenomegali ve splenomegali nedeniyle batında büyüme, ishal, tekrarlayan ateş atakları diğer klinik bulgulardır. Düzenli kan transfüzyonları ile kan serum hemoglobin seviyeleri 9,5-10,5 gr/dL aralığında tutulduğu takdirde 10-11 yaşına dek büyüme ve gelişmeleri etkilenmemektedir. Ancak 10-11 yaşlarında transfüzyon nedeniyle biriken demir nedeniyle eğer şelasyon tedavisi almaz yada şelasyon tedavisine yeterince uyumlu davranmazsa ciddi komplikasyon ortaya çıkmaktadır. Günümüzde klasik klinik tablo gelişen tıbbi yöntemler ile birlikte karşımıza çıkmamakla birlikte, düzenli kan transfüzyonu sağlanamadığı takdirde; büyüme-gelişme geriliği, solukluk ve sarılık, ciltte kahverengi pigmentasyon, bacaklarda ülserler, kaslarda atrofi, genu valgum, hepatosplenomegali, ekstremitelerde hematopoez ve bunların oluşturduğu ekspansil dokular ile karşılaşılması beklenmektedir [9, 15].

β talasemi intermedia grubunda klinik daha değişken olmaktadır. Ana klinik semptomlar büyük oranda talasemi majör grubu ile benzerdir. Ancak bu grupta düzenli kan transfüzyon ihtiyacı olmamaktadır. Yine de kan transfüzyon ihtiyacı olmamasına rağmen bu grupta da etkin olmayan eritropoez nedeniyle aşırı artan bağırsak demir emilimi nedeniyle demir birikimi ile karşılaşılabilir.

Klinik dışında laboratuvar bulguları ile yapılan hematolojik sınıflandırma; talasemi majör, talasemi intermedia ve talasemi taşıyıcısıdır.

Talasemi majör hastaları ciddi mikrositer ve hipokromik anemi, düşük MCV ve artmış eritrosit ile karşılaşmaktadır. Ayrıca periferik yaymada poikilositler ve eritroblastlar izlenmektedir. Poikilositler; spiküle ve elonge bozuk şekilli eritrositler, eritroblastlar ise hücre çekirdeği içeren eritrositlerdir. Kromatografi yapıldığında hemoglobin paterni genetik yapıya göre değişkenlik göstermektedir [15, 16] .

2.3.3. β Talasemide Tanı

Talasemilerin ve orak hücreli anemilerin prenatal tanısı mümkün olup; amniyon sıvısından elde edilen DNA'nın 'southern blot' analizi yapılmaktadır. Ancak β talaseminin tanısı bir çok farklı mutasyon olması nedeniyle orak hücreli anemileri göre daha kompleks yaklaşım gerektirmektedir. Bu durumda β talaseminin prenatal tanısında fetal kandan tanı konması gerekebilmektedir [17].

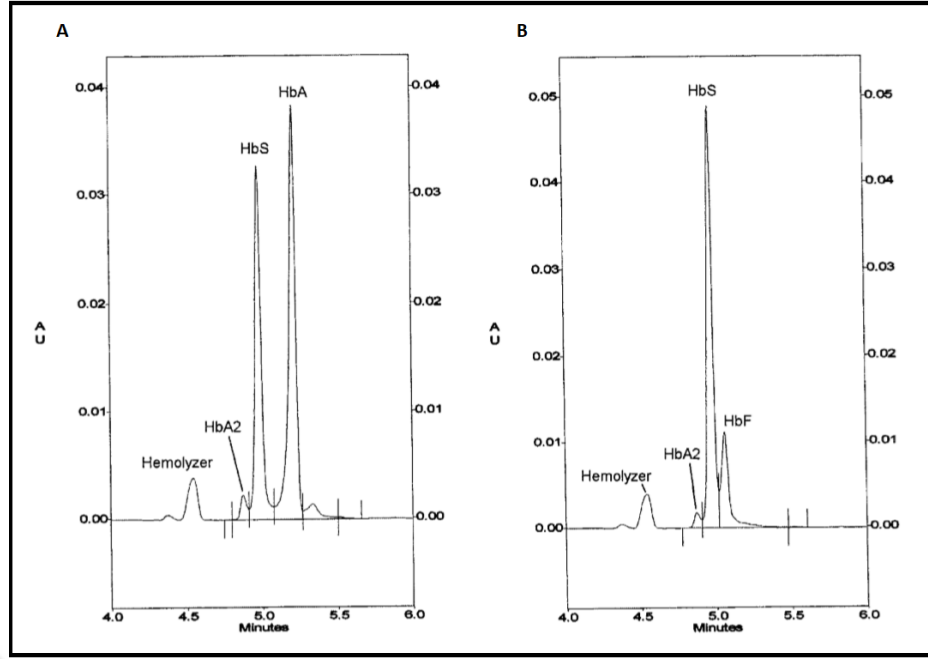
Antenatal tanıda; tarama yöntemi olarak daha basit ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle osmotik fragilite testi öne çıkmaktadır. Ayrıca laboratuvar sonucu olarak eritrosit ortalama hacminin (MCV) 80 fl'den küçük olması da tanıyı desteklemektedir. Ancak bu yöntemlerin spesifitesi düşüktür. Bu nedenle daha karmaşık olmakla birlikte hemoglobin elektroforezi yada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrudan gen araştırılması yapılmaktadır [18, 19].

HbA₂ oranı β talaseminin tanısında kullanılmaktadır (Tablo 2.1). HbA₂ miktarının belirlenmesinde HPLC (High performance liquid cromotography – Yüksek performanslı sıvı kromatografi) yöntemi ve CE (Capillary electrophoresis – Kapiller elektroforez) yöntemleri öne çıkmaktadır [20]. Hemoglobinin elektroforez ile ayrıştırılması amacıyla saflaştırılması gerekmekte olup bu nedenle çeşitli kimyasal ve immünolojik yöntemler kullanılmaktadır [18]. Sonuçta elektroforez ile hemoglobin miktarlarını grafik ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.2). Ayrıca elektroforez için kurutulmuş kan örneklerinden de çalışılabilmesi tarama testini olarak kullanımı ve daha düşük maliyetler ile taramanın yapılabilmesini mümkün kılmaktadır [21].

Tablo 2.1. HLPC ile hemoglobin elektroforezinin eşik değerleri [21].

Hemoglobin tipi		Eşik değer (%)
Normal birey	HbA ₂	<2,7
Beta talasemi trait	HbA ₂	2,7-9,9
Hb E trait	HbA ₂ *	10,0-29,9
Beta talasemi yada HbE hastalığı	HbA ₂ *	30,0-48,0; HbF>% 10
Homozigot HbE	HbA ₂ *	>48; HbF<% 10

* HbA₂ ile HbE elektroforez zamanları aynıdır.



Şekil 2.2. Kapiller elektroforez grafisi; A. Talasemi intermedia B. Talasemi majör [22]

2.3.4. β Talasemide Tedavi

Kan transfüzyonu tedavisi

Beta talasemi majör tedavisinde ana tedavi yöntemini kan transfüzyonu oluşturmaktadır. Ortaya konan farklı transfüzyon rejimleri mevcut olmakla birlikte kan transfüzyonundaki ana amaç inefektif eritropoez ve bunun sonucunda gelişen anemi nedeniyle aktive olan kemik iliğini baskılamaktır. Kemik iliği baskılanmadığı takdirde β talasemi majörde anemi ile birlikte ekstremitelerde kemik iliğinde anormal ve masif büyüme de büyük bir sorun olmaktadır. Transfüzyon öncesi kan hemoglobin miktarının <9 g/dl olması kemik iliğini aktive eden serum transferrin reseptör yoğunluğunun belirgin artmasına neden olmaktadır. İdeal olarak 9-10 g/dl aralığında tutulan kan hemoglobin miktarı eritropoezde yeterli baskılanmayı sağlamakta ve gereksiz fazla kan transfüzyonunun önüne geçmektedir [23]. Hemoglobin miktarını 10-12 g/dl arasında tutan yüksek doz transfüzyon yönteminde hastalar yıllık 150-200 mg/kg arasında değişen dozlarda demir birikimine maruz kalmaktaydı. Ancak günümüzde daha ılımlı dozlarda transfüzyon ile gerek aşırı demir yükünden kaçınma, gerekse yeterli eritropoez baskılanması sağlanmaktadır [24]. 1970'li yıllarda transfüzyon nedeniyle oluşan demir birikimi nedeniyle kardiyak demir birikimi

olmakta ve hastalar 20'li yaşlarda çoğunlukla kardiyak nedenlerle kaybedilmektedir [25]. Kan transfüzyonunun etkinliği daha kolay ve ulaşılabilir olan hemoglobin seviyesi ile takip edilebildiği gibi eritropoez ile ilişkili belirteç olarak kullanılabilen kan serum hepsidin ve serum transferrin reseptör yoğunluğu ile takip edilebilmektedir [23, 26].

Splenektomi

Dalak insanda birçok önemli fizyolojik ve immünolojik fonksiyonu yerine getirmektedir (Tablo 2.2). Ancak yine de bazı hematolojik hastalıklarda enfeksiyon ve sonucunda sepsis riskini arttırmakla birlikte splenektomi gerekli duruma gelmektedir [27, 28].

Tablo 2.2. Dalagın hematolojik ve immünolojik fonksiyonları [27].

Dalak fonksiyonları	
Hematolojik	Partikülleri filtrelemek
	RBC artıklarını temizlemek
	RBC membranını şekillendirmek
	Anormal RBC'leri yok etmek
	Kompansatuvar hemapoez
	Trombosit, demir ve F8 depolamak
İmmünolojik	Antibody üretmek
	Hücre mediatörlü immün cevap
	Lenfoid hücre matürasyonu
	Lenfopoez
	Opsonin üretimi

Splenektomi talasemi ve diğer hemoglobinopati hastalıklarında kan transfüzyon ihtiyacını azaltmaktadır. Splenektomi parsiyel yada total olarak yapılabilmektedir. Ancak parsiyel splenektomi sonrasında başlarda azalan transfüzyon ihtiyacı ilerleyen zamanda tekrar artmaktadır. Bu nedenle parsiyel splenektomi sadece 5 yaşından küçük çocuklarda önerilmektedir [29].

Talasemi ve diğer hematolojik hastalıklarda splenektomi endikasyonları arasında hipersplenizm, splenik sekestrasyon krizi, splenik abse yada masif splenik enfarktler düşünülebilir. Hematolojik hastalıklar arasında splenektomiye özellikle İTP

(idiyopatik trombositopenik purpura), herediter sferositoz ve otoimmün hemolitik anemi cevap vermektedir [28].

Splenektomi laparoskopik yada laparotomi yoluyla yapılabilmektedir. Laparoskopik yöntemde hastahanedeki yatış süresi kısalmaktadır. Ancak laparoskopik yöntemde cerrahi süresi ve cerrahi sırasında kan kaybı miktarı artmaktadır. Komplikasyon riski açısından iki yöntem arasında belirgin fark saptanmamıştır [30].

Demir şelasyon tedavisi

Şelasyon tedavisi karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir birikimi ve sonrasında oluşacak komplikasyonların önlenmesi amacıyla yapılmaktadır.

Deferoksamine transfüzyon bağımlı demir birikimi tedavisinde kullanılan ve literatürde karaciğer, kalp ve endokrin organlardaki demir birikimi ve bunların oluşturduğu mortalite ve morbiditenin azaltılmasında fayda sağladığı ortaya konan bir ajandır. Ancak deferoksamine ile tedavi; İV yada subkütan yolla haftanın 5 ile 7 günü uygulanma gerektirmektedir. Bu nedenle tedaviye hasta uyumu çoğunlukla düşük kalmaktadır.

Deferiprone oral yolla alınabilen bir demir şelatörüdür. Tablet formunda günde 3 kez alınmaktadır. Literatürde terapötik aralığının dar olduğu ve ilaç ile ilişkili agranülositoz ve artropatiye yol açabileceği belirtilmiştir [31]. Ancak deferiprone ile subkütan deferoksamine tedavisi karşılaştırıldığında deferiprone tedavisinin belirgin daha düşük kardiyak demir birikimi ve düşük kalp yetmezliğini riskini sağladığı belirten çalışmalar olmakla birlikte yeterli şelasyonu sağlamadığı ve hepatik fibrozisi kötüleştirilebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [32-34].

Deferasiroks ise daha yeni bir ajan olup oral alınmaktadır. Yarı ömrü 8-16 saat olup günde bir doz alınması yeterlidir. Eliminasyonu genel olarak hepatobilier salgılar ve feçes ile olmaktadır. Bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur. Çalışmalar 20 mg/kg dozun demir dengesini sağlayabildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca deferasiroks diğer ajanlardan farklı olarak hücre içine girerek hücre içi demiri de bağlayabilmektedir. Sonuç olarak güncel tedavide oral deferasiroks tedavisi öne çıkmaktadır [31].

Kök hücre nakli

Talasemi hastalarında hematopoetik kök hücre nakli 1980 ve erken 1990'lı yıllarda gelişmiş ve klinik rutine girmiştir. Bu yıllarda 1000'in üzerinde talasemi

hastası Pesaro’da transplante edilmiş olup 20 yıllık takiplerinde %73 talasemisiz sağ kalım elde edilmiştir. Günümüzde Beta talasemi majörde tek kür sağlayıcı tedavi yöntemi kök hücre naklidir [35]. Genç talasemi majör hastalarında eğer HLA uygun bir kardeş varsa henüz demir birikimi ve demir birikimi nedenli doku hasarı ortaya çıkmadan mümkün olan en kısa sürede kök hücre nakli önerilmektedir [36].

2.3.5. β Talasemide Komplikasyonlar

Kardiyovasküler Sistem

Kardiyak komplikasyonlar şelasyon öncesi eski yıllarda doğrudan demir birikimine bağlı kalp yetmezliği olarak karşımıza çıkmaktaydı. Ancak günümüzde talasemi majör hastalarının kardiyovasküler sistem komplikasyonları demir birikimine doğrudan bağlı ve doğrudan bağlı olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Talasemi majörün kardiyovasküler komplikasyonlarının sınıflandırılması [37].

Demir Birikimine Doğrudan Bağlı	Demir Birikimine Doğrudan Bağlı Olmayan
-Geri dönebilen miyosit bozukluğu	-Pulmoner hipertansiyon
-Aritmi	-Aritmi (geç dönemde)
-Arteriyel kompliyans kaybı	-Trombotik inme
	-Diyastolik kalp yetmezliği, fibrozis, restriktif kalp yetmezliği
	-Arteriyel kompliyans kaybı (geç dönemde)

Kalpte demir birikimi transferrine bağlı olmayan demirin yoğun olarak dolaşım yoluya kalbe ulaşmasıyla olmaktadır. Dolaşımdan kalbe giriş mekanizmasında; kesin olmamakla birlikte L ve T tipi kalsiyum kanallarının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Demir miyositlere girdikten sonra ilk zamanlarda tampon mekanizmalar nedeniyle klinik bulgularını hemen vermemektedir [38]. Miyositte demir birikiminin artması ile birlikte demir hücre membranına ve DNA’ya oksidatif hasar vermektedir. Sonucunda ise kardiyak disfonksiyon, aritmiler ve son olarak fibrozis meydana gelmektedir [37]. Demir birikim miktarı arttıkça kardiyak sonuçların ortaya çıkma riski artmaktadır [39].

Kardiyak disfonksiyonu karnitin, tiamin, D vitamini ve selenyum gibi vitamin ve minerallerin eksikliği arttırmaktadır. Ayrıca talasemi majör hastalarında karşımıza

çıkan diğer komplikasyonlardan olan hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm de kardiyak disfonksiyon riskini arttırmaktadır [40].

Kardiyak disfonksiyonda klinik bulgular genellikle değişken olmakla birlikte genel olarak kalp yetmezliğine bağlı ortaya çıkmaktadır. Uluslararası Talasemi Federasyonu (TIF) Talasemi hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların EKG, Eforlu EKG, ekokardiyografi (EKO) ve T2* görüntülemenin de dahil olduğu kardiyak MRG ile araştırılmasını önermektedir [37].

Kardiyak demir birikimi bir kez ortaya çıktıktan sonra biriken demirin şelasyon yoluyla temizlenmesi ciddi oranda yavaş işleyen bir süreç olup 3 yıl ve daha fazlası sürece yayılmaktadır. Bu nedenle demir birikimini erken dönemde ortaya koyabilen Kardiyak MRG demir birikimi ile mücadelede öne çıkmaktadır [38, 41].

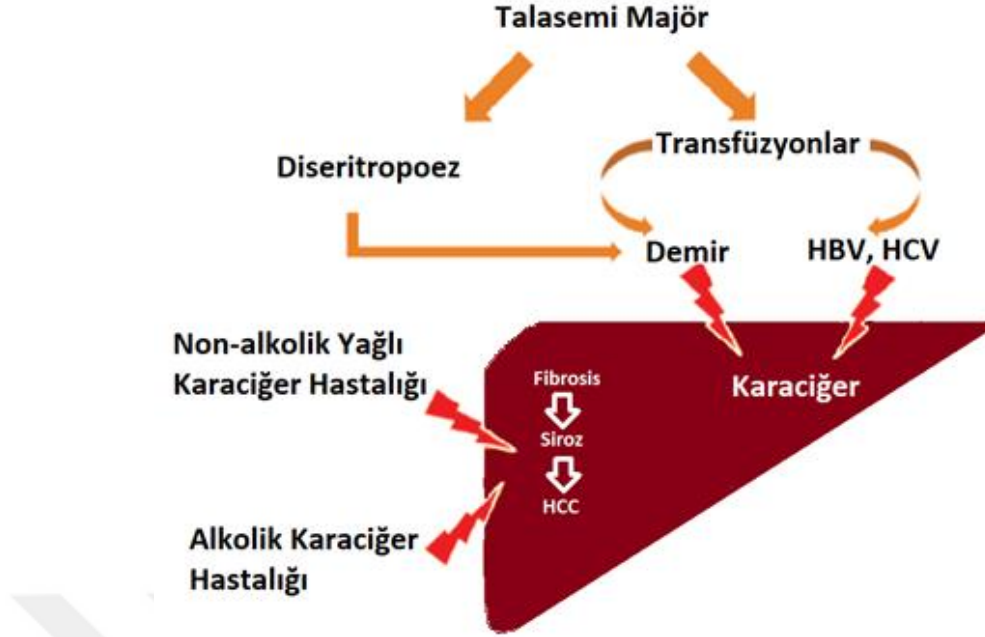
Aritmiler; özellikle kalp yetmezliği ile birleştiğinde büyük ölçüde hayatı tehdit eder bir duruma gelmekte olan bir demir birikimi komplikasyonudur. Ancak talasemi majörde karşımıza çıkan aritmiler ile çoğunlukla yüksek doz şelasyon tedavisi yoluyla başa çıkılabilmektedir [42].

Pulmoner hipertansiyon; mekanizmasında demir birikimi nedenli endotel fonksiyon bozuklukları, düz kas proliferasyonu ve pulmoner arterlerdeki emboli nedenli tıkanıklıklar rol almaktadır [43]. Ayrıca sol kalp yetmezliğine bağlı pulmoner dolaşımında basınç artışı olması da talasemi majör hastalarında pulmoner hipertansiyon gelişme nedenleri arasındadır.

Periferik vasküler hastalıklar; Talasemi hastalarında demir birikimi olması, kronik anemi olması ve serbest demirin lipoproteinleri okside etmesi ile birlikte inflamatuvar sitokinlerde artış olması nedeniyle daha erken dönemde ve daha fazla karşımıza çıkmaktadır [37].

Karaciğer

Talasemi majör hastalarında karaciğer hasarlanmasının temel nedeni demir birikimidir [44, 45]. Hepatit virüslerinden özellikle Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV) karaciğer hasarlanmasının bir diğer önemli nedenidir [46]. Metabolizma bozukluğu nedeniyle meydana gelen non-alkolik steatohepatit ve alkol kullanımı talaseminin hepatotoksik etkilerini arttırmaktadır. Hepatotoksisite nedeniyle sonuç olarak siroz ve sirotik zeminde hepatoselüler kanser (HCC) gelişmektedir (Şekil 2.2)



Şekil 2.3. Talasemi majörde karaciğer hasarlanmasının ana nedenleri [37].

Karaciğerde demir birikiminin takibinde serum ferritini, plazma transferrin satürasyonu gibi laboratuvar parametreleri ile birlikte MRG inceleme öne çıkan yöntemlerdir. Ancak altın standart tanı yöntemi; karaciğer biyopsisi yoluyla elde edilen dokudaki demir miktarının, biyokimyasal olarak yada spektrofotometri yoluyla ortaya konmasıdır [37].

Karaciğer vücutta demirin depolanmasında görev aldığından; karaciğer biriken demirin şelasyon yoluyla elimine edilmesi karaciğer komplikasyonlarının ortaya çıkmasını engellemede büyük önem taşıdığı gibi, kalp ve endokrin organların komplikasyonlarının ortaya çıkmasını engellemede de önem taşımaktadır [47].

Kronik hemolitik anemi olan hastalarda ayrıca safra taşı görülme riski artmaktadır. Splenektomi planlanan hastalarda safra kesesi de incelenmeli ve splenektomi sonrasında safra taşı görülme olasılığı daha da artacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Semptomatik safra taşı olan olgularda kolesistektomi gerekli olmaktadır [48].

Endokrin Organlar

Endokrin komplikasyonlar arasında en sık amonere yani hipogonadizm karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca hipotiroidi, diabetes mellitus ve hipoparatiroidi diğer

endokrin komplikasyonlardır. Endokrin komplikasyonların görülme yaş ortalaması göz önünde bulundurulduğunda pediatrik talasemi majör hastalarının hayatın 2. dekadından itibaren endokrin bozukluklar açısından araştırılması önerilmektedir [49].

Büyüme hormonu yetmezliği sonucu boy kısalığı gelişmesi bir diğer endokrin komplikasyondur. Büyüme hormonu yetmezliği gelişirse özellikle pediatrik hastalarda puberte öncesinde tanı konması ve büyüme hormonu replasmanı tedavisi yapılması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca büyüme ve gelişme geriliklerinde hipotiroidi, kontrolsüz diyabet ve olası eşlik eden kronik hastalıklar açısından değerlendirme yapılmalıdır. Ancak günümüzde büyüme hormonu yetmezliğine erişkinlerde tedavi açısından herhangi bir kılavuz mevcut değildir [50].

Hipotiroidizm sıklığı bölgeye ve demir şelasyon tedavisinin başarılı olarak uygulanmasına bağlı olarak değişmekle birlikte %30'a varan oranlarda karşımıza çıkabilmektedir. TSH'un normalin üstüne çıkması subklinik hipotiroidizmi oluştururken; klinik hipotiroidizm ise serbest T4 hormonunun normal seviyenin altına düşmesiyle ortaya çıkmaktadır. Pediatrik olgularda hipotiroidi görülme yaş ortalaması $8,53 \pm 3,16$ yıl olan çalışmalar olup erken dönemde hipotiroidi ortaya çıkabilmektedir [51].

Diabetes mellitus son yıllardaki tıbbi bakım ve demir şelasyon tedavisi ile ortalama yaşam ömrü artan talasemi majör hastalarında giderek önem kazanan bir diğer endokrin komplikasyondur. Demir birikimi; doğrudan pankreatik adacık hücrelerine hasar vermekle birlikte, karaciğerde hasarlanma ve sonucunda hepatik disfonksiyon ortaya çıkarması nedeniyle insülin direnci ortaya çıkarmaktadır. Sonuç olarak önce insülin direnci ve ilerleyen yaşlarda diyabet hastalığı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerle pankreasta demir birikiminin ortaya konması gerekli olmaktadır. MRG son yıllarda pankreasta da erken dönemde birikimi göstermesi nedeniyle öne çıkan bir tanı yöntemidir [52, 53].

Hipoparatiroidizm talasemi hastalarında ortalama olarak 2. dekada görülen bir diğer endokrin komplikasyondur. Talasemi majör hastalarında; kronik anemi, hipoksi ve doğrudan demir birikiminin sonucunda gelişmektedir. Serum ferritin değeri ile doğrudan ilişkili bulunmamıştır [54].

Diğer Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar; Talasemi hastalarında kardiyak komplikasyonların daha iyi başa çıkılabilir hale gelmesiyle gelişmiş ülkelerde ölümün önde gelen sebeplerinden olmaya başlamıştır [41]. Enfeksiyon sıklığı; talasemi tedavisine bağlı olarak gelişen nedenler ve hastalığın doğrudan kendisine bağlı olan nedenlerle talasemi hastalarında artmaktadır (Tablo 2.4) [37].

Tablo 2.4. Talasemi majör hastalarında enfeksiyon sıklığını arttıran sebepler [37].

Tedavi Kaynaklı Sebepler	Talasemi Kaynaklı Sebepler
Transfüzyon yoluya geçen enfeksiyonlar	İnefektif eritropoez
Transfüzyon nedeniyle immün baskılanma	Hemoliz
Splenektomi	Anemi
Demir şelasyon tedavisi	
Sanral Venöz Kataterler	
Kök hücre transplantasyonu	

Osteoporoz; Talasemi majör hastalarında görülen ve bir çok faktör nedeniyle ortaya çıkan bir komplikasyondur. Büyüme hormonu, tiroid ve paratiroid hormon bozuklukları gibi endokrin nedenler ile birlikte inefektif eritropoeze bağlı ekstramedüller kemik iliği aktivasyonu ile oluşan mekanik etki kemik patolojilerine neden olmaktadır. Dahası demirin osteoblastlara direk toksisitesi mevcuttur [55]. D vitamini eksikliği eşlik ettiği takdirde osteoporoz patogenezinde rol almaktadır [56]. Ayrıca talasemi majör hastalarında osteoporoz dışında; spinal deformiteler, skolyoz, sinir kompresyonu ve spontan fraktürler gibi diğer kemik ve kemik iliği ekspansiyonun neden olduğu patolojiler ortaya çıkmaktadır [57].

2.3.6. Demir Birikiminin Takibi

Ferritin

Serum ferritini vücut demir deposu ile korele artış gösteren, ölçümü kolay ve göreceli olarak ucuz bir belirteçtir. Özellikle serum ferritininde takiplerde düşme olması demir yükünün azaldığına işaret etmektedir. Ancak serum ferritininde artma olması sadece demir yükü artışına değil aynı zamanda akut faz reaktanı olması nedeniyle inflamasyon yada doku hasarlanmasına da işaret edebilmektedir [58].

Literatürde serum ferritini ile klinik prognozun belirgin ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcut olduğu gibi düşük serum ferritinin kardiyak demir birikimini ve kardiyomyopati riskini tam olarak ortaya koyamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [59-61].

Serum ferritini hepatit, diğer enfeksiyonlar ve inflamatuvar nedenlerle yükselebilmektedir. Bu nedenle şelasyon tedavisine rağmen serum ferritinde düşme olmayan olgularda şelasyon tedavisine cevap olmadığı her zaman söylenemez [62]. Ayrıca serum ferritin değeri ve vücutta depolanan demir miktarı şelasyon tedavisinden ve kullanılan şelasyon ajanından etkilenmektedir [63].

Sonuç olarak serum ferritinin avantajları arasında ucuz ve kolay ölçülebilirliği ve bu nedenle trend takibi yapılabilmesi ile şelasyon tedavi dozunu ayarlama da faydalı olması bulunmakla birlikte; dezavantajları arasında demir yükünü indirekt tahmin etmesi, inflamasyon ve enfeksiyondan etkilenmesi, demir yükü ile arasında tam lineer ilişki bulunmaması, şelasyon ile ferritin miktarında düşüş olmaması şelasyona yanıtızlık anlamına gelmemesi ve karaciğerden salınımı nedeniyle karaciğer hastalıklarında hatalı sonuçlar vermesi sayılabilir [58].

Karaciğer demir yükünün ölçümü

Karaciğer demir yükünün ölçümü vücuttaki demir yükünün tahmini kadar aynı zamanda karaciğerde demir birikimi olması nedeniyle oluşacak karaciğer komplikasyonlarını takip etmede de önemlidir [58].

Karaciğerde demir miktarının her 1 gr kuru karaciğer dokusunda 20 mg üzerine çıkması fibrosis ve fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir [64].

Karaciğer biyopsisi; ile kimyasal yöntemlerle demir miktarı ortaya konmaktadır. Karaciğer biyopsisi invazif bir işlem olup tecrübeli merkezlerde komplikasyon oranı düşüktür. Ancak yine de biyopsiyi reddeden yada kontraendikasyonu olan hastalarda MRG gibi invazif olmayan yöntemler önerilmektedir [65, 66].

SQUID; karaciğer demir yükünü demir miktarı ile orantılı olan paramanyetizma etkisi ile ortaya koymaktadır. Günümüzde bu cihazlar pahalı ve sadece kısıtlı merkezlerde ve birbirleriyle yeterince kalibre olmadıklarından pratikte kullanılmamaktadır [58].

MRG; Karaciğer demir yükünü ortaya koyan non-invazif bir yöntemdir. Pratikte gradient eko yada spin eko teknikleri ile T2* süresi yada 1/T2* süresi yani R2*

hesaplanabilmektedir. MRG ile demir birikimi gözlenmesinin avantajları arasında MRG'nin non-invazif olması ve çoğunlukla hastalar tarafında kolaylıkla tolere edilebilmesi, farklı merkezler arasında görüntü alışverişi yapılabilmesi ve kolaylıkla standardizasyon yapılabilmesi, inflamasyondan etkilenmemesi; dezavantajları arasında ise tüm merkezlerde ulaşılabilmesi, görece ferritin ölçümüne göre maliyetli olması ve bu nedenle sık tekrarlanamaması ile çok yüksek demir miktarlarında oluşan aşırı manyetik duyarlılık nedeniyle güvenilirliğinin düşmesi söylenebilir [58].

Kardiyak demir birikiminin değerlendirilmesi

T2* görüntüleme; ile elde olunan myokardiyal T2* süreleri myokard disfonksiyonunu tahmin etmede büyük önem taşımaktadır. T2* süresinin özellikle <10 msn sürelerle düşmesi takip eden bir yıl içerisinde kalp yetmezliği riskini ciddi olarak arttırmaktadır [39]. Yöntemin avantajları arasında tekrarlanabilir olması, doğrudan kardiyak demir yükünü göstermesi, aynı anda kardiyak fonksiyonel değerlendirme yapılabilmesi ve kalp yermezliği gelişmeden riski ortaya koyması; dezavantajları arasında ise standardizasyon eksikliği ve indirek yolla demir miktarını ortaya koyması akla gelmektedir [58].

Kardiyak fonksiyon değerlendirmesi; Ejeksiyon fraksiyonunun takibi ile kalp yetmezliği riskini ortaya koymaktadır. Geç dönemde; yani ejeksiyon fraksiyonu düştükten sonra bulgu vermektedir. Ancak yüksek riskli hastalarda daha agresif şelasyon tedavisi uygulanması açısından yol göstericidir.

Endomyokardiyal biyopsi; yönteminde sıklıkla juguler ven yoluyla kateterizasyon yöntemiyle kalbe ulaşıp, uygun ekipman yardımıyla endomyokard tabakasından doku örneği toplanması amaçlanmaktadır. Prosedürün pnömotoraks, atriyal yada ventriküler ritim bozuklukları ve nörolojik komplikasyonlar gelişme riski bulunmaktadır [67]. Bu nedenle rutin pratikte kullanılmamaktadır.

Diğer organ disfonksiyonları ve klinik bulguların değerlendirilmesi

Hipotiroidi, hipoparatiroidi, büyüme hormonu yetmezliği ve diabetes mellitus gibi daha önce bahsedildiği üzere endokrinopatiler talasemi majör hastalarında karşımıza çıkmaktadır. MRG yöntemiyle kalp ve karaciğerdeki demir yükü ortaya konduğu gibi endokrin organlar da değerlendirilebilmektedir [68].

24 saat idrar demir miktarının takibi

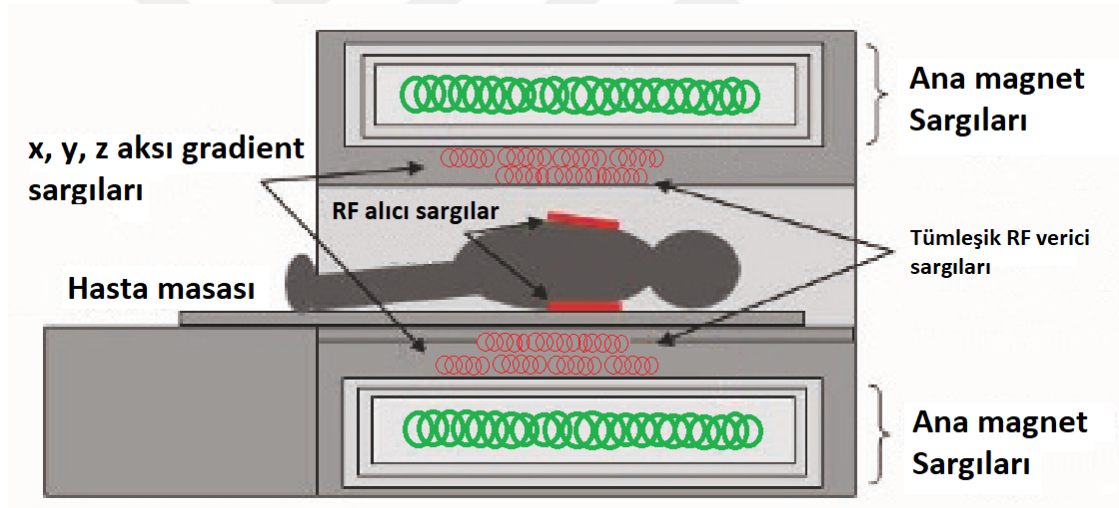
İdrarda ile demir atılımının takibi deferoksamin ve deferiprone ile şelasyon yapıldığında kullanılabilir. Ancak günümüzde daha sıklıkla kullanılan deferasiroks ile demir gayta yoluyla atıldığından kullanışlı bir yöntem olmaktan çıkmıştır [58].

2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

2.4.1. Kardiyak MRG Fizik Temelleri

MRG cihaz bileşenleri

MRG cihazı 3 temel yapıdan oluşmakta olup bu yapılar; ana magnet sargısı, 3 aksta gradient sargılar ve tümleşik RF verici sargısından oluşmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. MRG cihazının şematik çizimi [69].

Bu sargılardan ana magnet sargısı güçlü ve sabit bir manyetik alan oluşturmaktadır olup B_0 olarak adlandırılmaktadır. Hasta cihazın açıklık kesiminin ortasına yerleştirilmekte olup bu bölgede cihazın normal çalışma gücündeki manyetik alan bulunmaktadır. MR cihazının oluşturduğu ana manyetik alan gücü Tesla cinsi ile ölçülmektedir. 1 Tesla yaklaşık olarak dünyanın manyetik alan gücünün 20.000 katına ulaşmaktadır. Günümüzde ticari olarak ulaşılabilen MRG cihazları 0,2 ile 3,0 Tesla gücünde değişmekle birlikte son yıllarda 7 Tesla manyetik alan gücüne sahip cihazlar ticari olarak kullanıma sunulmuştur.

Gradient sargılar x, y ve z akslarında; z aksı ana manyetik alana paralel olacak şekilde manyetik alan oluşturmaktadır. Gradient sargıların çalışması ile oluşan manyetik alan ana manyetik alana eklenmekte ve gradient sargının yönüne bağlı olarak toplam manyetik alan şiddetinde artma yada azalma oluşturulabilmektedir. Ancak oluşan manyetik alan değişikliği gradient sargıya uzaklığa göre değişmekte ve oluşan farklılıklar miliTesla/metre (mT/m) cinsinden ölçülmektedir.

Radyofrekans manyetik alan ise cihazın içinde hastaya en yakın olarak yerleşen tümleşik RF verici sargıları ile oluşturulmaktadır. Bu sargının oluşturduğu manyetik alan megahertz bandında bir frekansta salınım yapmakta olup ana manyetik alana göre oldukça zayıftır. Oluşan bu küçük manyetik alan B_1 olarak adlandırılmaktadır. B_0 ve B_1 manyetik alanları birlikte; oluşturulacak MR sinyalinin uzaysal olarak lokalize edilmesi ve kodlanmasında kullanılmaktadır.

Ayrıca MRG cihazının yapısında olmayan ancak oluşan MR sinyallerini toplayacak olan ve hasta üzerine yerleştirilen alıcı bir sargı bulunmaktadır [69-71].

MR sinyallerinin oluşması

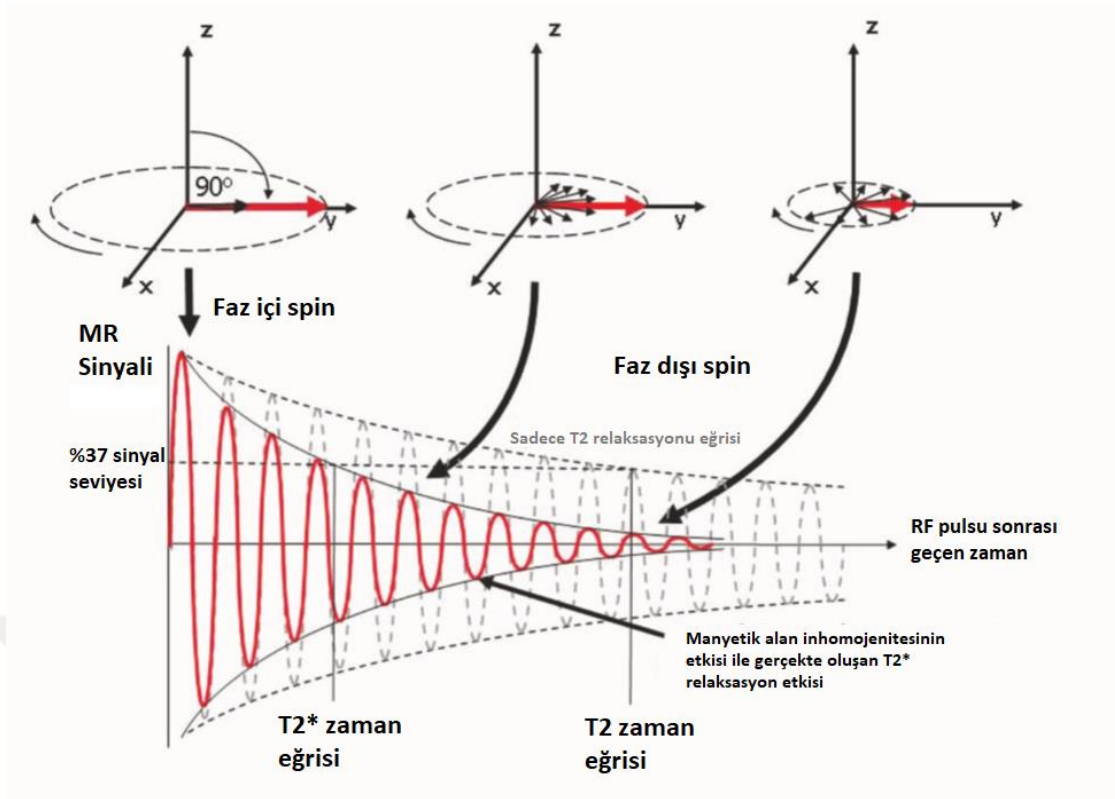
MR sinyalini insan dokusunda oluşturan temel maddeler su ve yağ molekülleridir. Başta hidrojen olmak üzere; fosfor, sodyum ve karbon atom çekirdekleri manyetik rezonans özelliği göstermektedir. Ancak gerek suda, gerek yağ dokuda bolca bulunan ve tek bir protondan oluşan hidrojen atom çekirdeği B_0 manyetik alanı etkisinde kaldığında rastgele dağılım gösteren atom çekirdekleri bu manyetik alan doğrultusunda yönelim göstermektedir. Bu yönelim milyonda birkaç ile sınırlı olmasına rağmen sonuçta net manyetik alan oluşturmakta ve M_0 manyetik alanı olarak adlandırılmaktadır. M_0 manyetik alanın büyüklüğü MR sinyalini oluşturacak olup B_0 alanı ile doğru orantılı artmaktadır. Protonlara RF verici sargıları ile Larmor frekansı adı verilen belirli bir frekansta uygulanan kısa bir RF pulsu ile enerji verilmektedir. Larmor frekansı; rezonans frekansı olarak da bilinmekte olup protonlar sadece bu karakteristik frekansta rezonans yapmakta yani enerji absorbe etmektedir. Larmor frekansına; 42,6 MHz/Tesla değerinde sabit olan jiromanyetik oran ile B_0 manyetik alan gücünün Tesla cinsinden çarpımı ile ulaşılmaktadır. Dolayısıyla Larmor frekansı doğrudan manyetik alan gücü ile ilişkilidir [69].

RF pulsu ve flip açısı

Larmor frekansında verilen RF pulsu ile manyetize olmuş protonlara enerji aktarılmaktadır. Z aksına paralel B_0 manyetik alanı yönünde manyetize olmuş protonlara uygulanan 90° 'lik RF pulsu ile protonlar x-y ekseninde manyetize olmaktadır. Buna transvers manyetizasyon adı verilmekte olup spin eko bazı sekansları oluşturmaktadır. Eğer uygulanan RF pulsu 90° 'den daha küçük bir açıda ise Z aksındaki manyetik alanın sadece bir kısmı x-y eksenine aktarılmakta olup bu durumda daha hızlı görüntüleme sağlayan gradient eko sekansları elde edilebilmektedir. Uygulanan 180° RF pulsu ile 'inversion recovery' sekansları elde olunmaktadır [72, 73].

T1, T2 ve T2* relaksasyonları

RF pulsu uygulandıktan hemen sonra protonlar eski denge durumuna dönmeye başlamakta ve bu durum relaksasyon olarak adlandırılmaktadır. İlk relaksasyon longitudinal yani z aksında olmakta ve T1 relaksasyonunu oluşturmaktadır. X-y ekseninde yani transvers ekseninde relaksasyon ise T1 relaksasyonuna göre daha uzun sürmekte ve T2 relaksasyon zamanını oluşturmaktadır. Transvers ekseninde manyetizasyonun bozulmasının bir nedeni protonların komşu protonların manyetik alanları ile küçük etkileşimleridir. Bu nedenle T2 relaksasyon zamanı; ana manyetik alan ile oluşan T1 relaksasyon zamanına göre daha uzun sürmektedir. Transvers manyetizasyonun bozulmasının bir diğer nedeni ise lokal manyetik inhomojenitelerdir. Bu durumda B_0 manyetik alan gücü değişeceğinden Larmor frekansı bölgesel olarak değişiklik göstermektedir. Frekansta oluşan farklılık nedeniyle protonlar spinlerini farklı sürelerde tamamlayacağından birbirleriyle etkileşimleri artacak ve daha kısa sürede relaksasyon gerçekleşecektir. Bu relaksasyona ise T2* relaksasyonu adı verilmekte olup toplam bozulmanın %37 'ye ulaştığı zaman T2* zaman sabiti adı verilmektedir [74, 75] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. T1 ve T2* relaksasyon süreci [69]

Gradient eko ve spin eko karşılaştırılması

180° RF pulsu manyetik alan inhomojenitesinin oluşturduğu de-faz oluşumunu yok ettiğinden spin eko görüntülemeye sinyal amplitüdünü daha yüksektir. Aynı zamanda gradient eko ile kıyaslandığında manyetik alan inhomojenitesinden spin eko daha az etkilenmektedir. Bu durumda spin eko görüntüleme metalik kalp kapakçığı gibi metal varlığında daha kullanışlı olacak iken, doğrudan manyetik inhomojenite ile kalp ve karaciğer demir birikimi tayininde gradient eko sekanslar kullanılmaktadır [69].

MR sinyal lokalizasyonu ve kodlanması

Kesitin seçilmesi; gradient manyetik alan uygulanması ve aynı anda bu bölgeye uygun RF pulsu ile bölgenin uyarılması ile yapılmaktadır. RF puls frekansı, oluşturulan gradiente uygun Larmor frekansında gönderilmelidir. Bu sayede eksitasyon sadece istenen kesite denk gelen noktalarda meydana gelmektedir. Kesit oryantasyonu ise uygulanan gradient yönü ile belirlenmektedir. Uygulanan RF pulsunun bant genişliği ve gradientin gücü kesit kalınlığını belirlemektedir.

Faz kodlama; kesit seçiminden sonra uygulanan faz kodlama gradienti ile yapılmakta olup protonlarda gradient boyunca farklı manyetizasyona neden olmaktadır. Gradient ortadan kalktığında protonlar pozisyonlarına göre farklı Larmor frekansına sahip olmaktadır. Bu işleme faz kodlama, gradientin yönüne ise faz kodlama yönü adı verilmektedir.

Frekans kodlama; faz kodlamadan sonra faz kodlamaya dik ve doğru açıda oluşturulan gradient manyetik alan ile oluşturulmaktadır. Benzer şekilde protonlar gradient içindeki pozisyonlarına göre oluşacak farklı Larmor frekanslarına sahip olmaktadır.

Sonuç olarak yukarıda belirtilen 3 adım ile üç boyutlu görüntü elde etmek için 3 farklı manyetik alan gradienti oluşturulmaktadır. Elde olunan toplam sinyal bir matematik yöntemi olan Fourier transformasyonu yardımıyla değerlendirilerek her bir lokalizasyon için sinyal hesaplanması yapılmaktadır [69].

‘Repetition time’ (TR)

Her bir faz kodlama adımından sonra sinyal ekosu ölçülmekte, dijital hale getirilmekte ve depolanmaktadır. Tüm bu adımlar tekrarlanmakta ve her bir tekrar arasında geçen süre TR olarak adlandırılmaktadır. Frekans kodlama da aynı TR süresi içerisinde elde olunmakta ve sonrasında iki boyutlu Fourier transformasyonu ile faz ve frekans bilgisi çözülmektedir. Bu nedenle görüntü elde olunma süresi TR ile doğru orantılıdır. Süreyi doğru orantılı etkileyen bir diğer faktör ise yapılan toplam faz kodlama sayısıdır.

K-evreni

Daha önce tariflenen 3 adımda uzaysal olarak yeri kodlanan her bir sinyal k-evreninde yerleştirilmekte ve bir voksel oluşturmaktadır. K-evreni faz kodlama yönünde lineer doldurulabileceği gibi farklı amaçlarla santralden periferiye doğru da doldurulabilmektedir [69].

T1 ve T2 AG ve görüntü kontrastı

MRG'nin yumuşak dokular arasında iyi kontrast oluşturabilmesi farklı yumuşak dokuların farklı T1 ve T2 relaksasyon süresine sahip olmasına dayanmaktadır. SE sekanslarda flip açısı 90°'ye sabit olup kontrastı sadece TR ve eko zamanı (TE) etkilemektedir. Gradient eko sekanslarda ise TR ve TE dışında flip açısı da görüntü

kontrastına etki etmektedir. Eğer TR ve TE değerleri ne T1 ne de T2 etkilerinden etkilenmeyecek şekilde seçilir ise bu durumda proton dansite ağırlıklı görüntüleme elde olunmaktadır. TR ve TE değerlerine göre oluşan T1, T2 ve proton dansite ağırlıklı görüntüleme (PD AG) tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.5)

Tablo 2.5. TE ve TR değerine göre oluşan görüntü kontrastı [76]

	Kısa TR	Uzun TR
Kısa TE	T1 AG	PD AG
Uzun TE	Zayıf kontrast	T2 AG

Kardiyovasküler görüntüleme ek MRG teknikleri

Kardiyak döngü ile senkron görüntüleme; myokardın hareketi nedeniyle oluşacak hareket artefaktlarının ortadan kaldırılması için elzemdir. Bu nedenle hastaya uygulanan EKG pedleri ile elde olunan EKG sinyalinden cihazın R dalgalarını algılaması yoluyla kardiyak döngü ile senkron görüntüleme yapılabilmektedir [77]. Bu yolla görüntü kardiyak döngünün tek bir anında elde olunabileceği gibi farklı anlardan oluşan sine görüntüler elde olunabilmektedir.

Respiratuvar hareket; nedeniyle oluşan hareket artefaktı nefes tutma, hızlı çekim teknikleri ve çoğunlukla her ikisinin birlikte kullanılması ile engelenabilmektedir.

Sine görüntüleme; hızlı görüntülemeye yani bu nedenle çok kısa TR zamanı gerektiren sekanslara ihtiyaç duyduğundan genellikle gradient eko sekansları ile elde olunmaktadır. Her bir kardiyak döngü fazından elde olunan sinyal farklı bir k-evrenini doldurarak sonuçta ardışık olarak kardiyak fazları gösterilebilecek devamlılık gösteren görüntüler elde olunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

ESOGÜ Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 22.05.2018 tarih 25403353-050.99-E.54477 sayılı kararı ile bu retrospektif tez çalışmasının yapılması uygun bulunmuştur. Etik kurul, çalışmanın retrospektif karakteri nedeni ile hastalardan aydınlatılmış onam alınmasını gerek görmemiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında, 1 Ocak 2017 tarihinden 31 Mart 2018 tarihine kadar olan zaman aralığında Radyoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan 3 Tesla MRG cihazında (cihaz detayları aşağıda çekim protokolü kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir) yapılan tüm Kardiyak T2* MRG çalışmaları, görüntüleme arşivinde retrospektif olarak taranarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde Talasemi Majör tanısı ile takip edilen ve düzenli kan transfüzyonu alan hastalar bulunmuş çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların, Hastane İşletim Sistemi aracılığı ile yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, tanı, takip ve tedaviye yönelik bilgileri elde edilmiştir.

Tarama sonucunda yukarıda tanımlanan kriterlere uygun 11 talasemi majör tanılı hasta bulundu. Çalışmaya dâhil edilen Talasemi Majör hastalarının tamamı düzenli kan transfüzyonu almaktaydı. Hastaların 9'u şelasyon tedavisi almakta olup sadece 1 hasta şelasyon tedavisi almamaktaydı. Tüm hastalarda karaciğerde artmış demir miktarı izlendi. 1 hastada ciddi kardiyak demir birikimi ve 2 hastada hafif düzeyli demir birikimi saptandı. Hiçbir hastada klinik olarak yada ekokardiyografik yöntemiyle ortaya konmuş myokard disfonksiyonuna rastlanmadı.

3.2. MRG Protokolü

Tüm görüntüler 3T MRG cihazında (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) EKG duyarlı 48 kanallı vücut koili kullanılarak yapıldı. Kardiyak siderozis ön tanılı

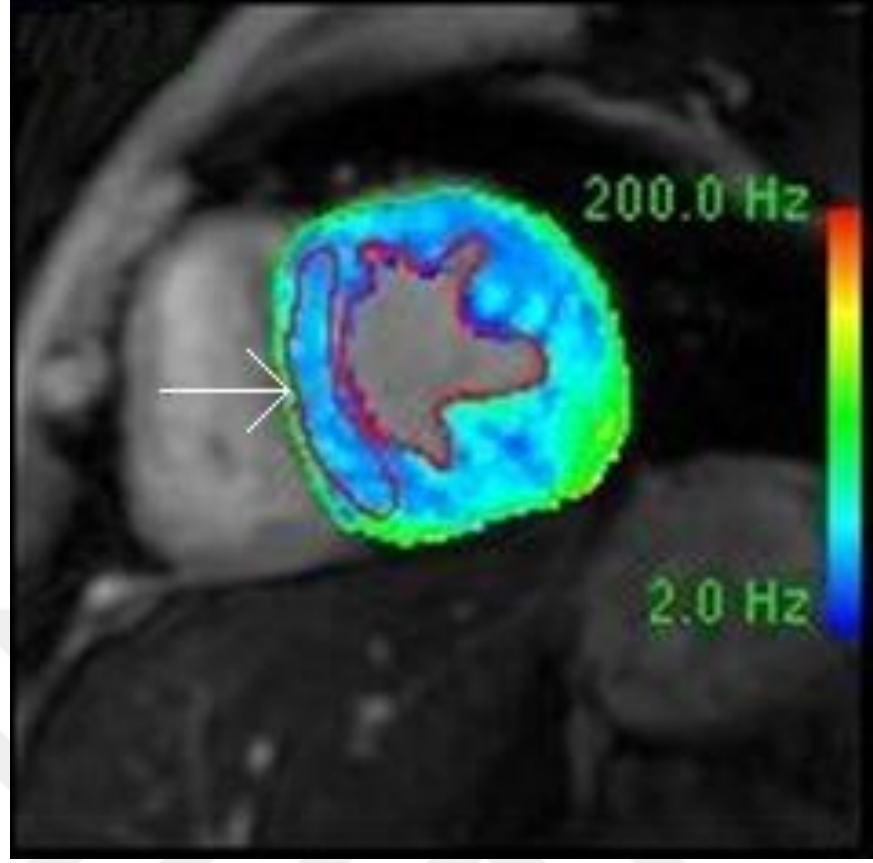
hastalarda merkezimizin Kardiyak MRG protokolü; EKG tetiklemeli elde olunan aksiyel T2* AG (TR/TE, 31,3/1,2; flip angle, 25 derece; elde edilen kesit sayısı, 3; kesit kalınlığı, 8,0 mm; kesitler arası boşluk (intersection gap), 15 mm; matrix, 160x140; FOV 32x28,8 cm) ve aksiyel T2* AG (TR/TE, 30,4/0,9; flip angle, 25 derece; elde edilen kesit sayısı, 3; kesit kalınlığı, 8,0 mm; kesitler arası boşluk (intersection gap), 15 mm; matrix, 160x140; FOV 32x28,8) idi. Karaciğer demir miktarı ölçümü için; aksiyel T2* AG (TR/TE, 31,3/1,2; flip angle, 25 derece; elde edilen kesit sayısı, 3; kesit kalınlığı, 8,0 mm; kesitler arası boşluk (intersection gap), 15 mm; matrix, 128x128; FOV 34x27,2 cm) ve aksiyel T2* AG (TR/TE, 30,4/0,9; flip angle, 25 derece; elde edilen kesit sayısı, 3; kesit kalınlığı, 8,0 mm; kesitler arası boşluk (intersection gap), 15 mm; matrix, 128x128; FOV 34x27,8 cm) görüntüler elde olunmaktaydı.

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

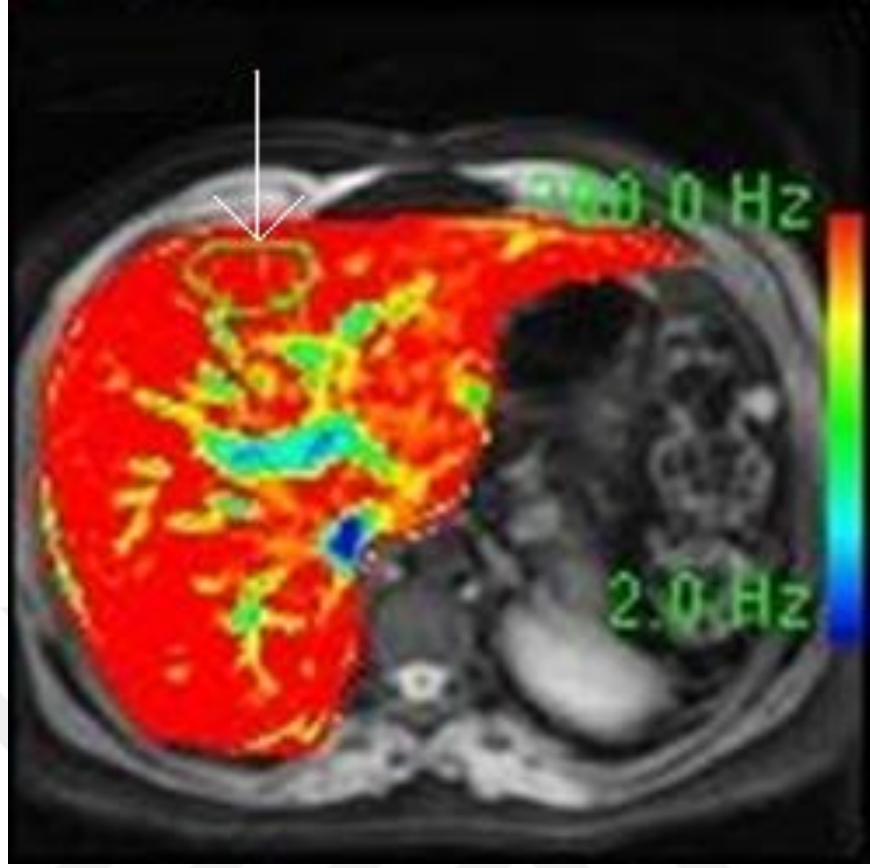
Toplam 11 talasemi majör tanıli hastanın görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Görüntüler 4 yıllık radyoloji deneyimi olan ve hastaların klinik ve laboratuvar bilgilerini bilmeyen gözlemci tarafından değerlendirildi. Değerlendirme ve ölçümler 'Z800, Hewlett Packard' iş istasyonunda; 'GE AW Volume Share 5' yazılımında 'Cardiac VX™' uygulamasından faydalanılarak yapıldı.

Kardiyak T2* değeri msn cinsinden 'cardiac-gated, gradient multiecho T2*' sekansından short aksiyel planda oluşturulan myokard T2* haritasından mid septumda çizilen ROI yardımıyla ölçülerek hesaplandı (Şekil 3.1).

Karaciğer demir birikimi ise kardiyak görüntülerin elde olunması ile aynı seansta elde olunan ve 2 kesit içeren gradient multiecho T2* sekansından hesaplandı. Elde olunan görüntülerde iş istasyonu yardımıyla oluşturulan karaciğer T2* haritası üzerinden; karaciğer sağ lobdan yaklaşık olarak 1 cm² alanı içerecek oval şekilli oluşturulan 3 adet ROI ortalaması alındı (Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Short aksiyel planda oluşturulan myokard T2* haritasından mid septumda çizilen ROI (Beyaz ok)



Şekil 3.2. Karaciğer T2* haritası üzerinde oluşturulan ROI örneği (Beyaz ok)

Kardiyak T2* değeri >20 msn normal kabul edildi. $\geq 10-20$ msn orta derecede demir birikimi, <10 msn ise ciddi demir birikimi olarak kabul edildi.

Karaciğer T2* değeri ise $>11,4$ msn normal, $>3,8-11,4$ msn hafif, $>1,8-3,8$ msn orta, $\leq 1,8$ msn ise ciddi demir birikimi olarak kabul edildi.

3.4. Serum Demir ve Ferritin Miktarının Değerlendirilmesi

Olguların laboratuvar kayıtlarına HBYS'den ulaşılmıştır. MRG görüntülerinin elde olunmasından önceki son iki yılın laboratuvar kayıtları elde olunmuştur. Kan serum hemoglobin ortalaması son iki yılın aritmetik ortalaması olarak hesaplanmış olup gr/dl cinsinden kaydedilmiştir. Kan serum ferritin ortalaması son iki yılın aritmetik ortalaması olarak hesaplanmış olup ng/ml cinsinden kaydedilmiştir. Olguların son iki yıl içerisindeki aldığı kan transfüzyon miktarı ve sıklığı kaydedilmiştir. Demir şelasyon tedavisi (deferasiroks) alan olguların şelasyon miktarı mg/gün cinsinden kaydedilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya HBYS’de laboratuvar ve klinik bulguları bulunan; talasemi majör tanısı ile takip edilen ve düzenli kan transfüzyonu alan 11 olgu dahil edilmiştir.

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma; kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir.

Sayısal verilerin normal dağılımının değerlendirilmesinde Shapiro-Wilks testi kullanılmıştır. T2* sürelerinin ve laboratuvar verilerin normal dağılmadığı görülmüş ve korelasyon değerlendirilmesinde Spearman Rank Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Nonparametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizde SPSS 20.0 (IBM Corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) istatistiksel yazılımı kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p \leq 0.05$ değeri kriter kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil olan olguların tamamı talasemi major tanısı ile takip edilmekte ve düzenli kan transfüzyonu almaktaydı. Çalışmaya dahil edilen olguların MR görüntüleme yapıldıklarında minimum yaşı 9, maksimum yaş ise 21 olarak bulunmuştur. Kardiyak siderozis olan olguların yaş ortalaması 13,2 ($\pm 3,62$); olmayanların yaş ortalaması 14,2 ($\pm 4,71$) olarak bulundu. Olguların tamamının yaş ortalaması 13,9 ($\pm 4,48$) idi. Grupların yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,745$). Çalışmaya dahil olan olguların 5'i (%45,5) erkek, 6'sı (%54,5) ise kadındı. Olguların hiç birinde klinik bulgu olarak yada ekokardiyografi yöntemiyle ortaya konmuş kalp yetmezliği yada kronik karaciğer hastalığı bulgusu mevcut değildi. Olguların 4'ü (%36,4) daha önceden splenektomi cerrahisi geçirmiş olup 7'sinde (%63,6) splenektomi öyküsü bulunmamaktaydı (Tablo 4.1). Olguların 5'i (%45,5) üç haftada bir kan transfüzyon tedavisine çağırılmakta iken 6 olgu (%54,5) ise ayda bir kez kan transfüzyonun tedavisine çağırılmaktaydı. 1 olgu haricinde tüm olgular oral deferasiroks tedavisi almaktaydı. 10 olgunun günlük şelasyon dozu ortalaması 1025 mg/gün ($\pm 362,28$) olarak hesaplandı.

Tablo 4.1. Demografik veriler ve MRG bulgularının cinsiyete göre dağılımları

		Cinsiyet	
		Kadın	Erkek
Yaş ortalaması (yıl)		14,71	12,91
Kardiyak siderozis	Var	2 (%18,2)	1 (%9,1)
	Yok	4 (%36,4)	4 (%36,4)
Karaciğerde demir birikimi	Var	6 (%54,5)	5 (%45,5)
	Yok	0 (%0)	0 (%0)
Şelasyon tedavisi	Var	6 (%54,5)	4 (%36,4)
	Yok	0 (%0)	1 (%9,1)
Splenektomi	Var	3 (%27,3)	1 (%9,1)
	Yok	3 (%27,3)	4 (%36,4)

4.2. MRG ve Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar ve MRG ile ilgili tüm sayısal veriler Shapiro Wilks testine göre normal dağılım göstermemektedir. Bu nedenle korelasyon değerlendirilmesinde Spearman Rank Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Nonparametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tüm hastaların 3'ünde (%27,27) kalpte demir birikimi saptanmıştır. Kardiyak T2* süreleri 8,6-29,7 msn aralığında dağılmakta olup tüm hastaların ortalama kardiyak T2* süresi 21,41msn ($\pm 6,48$) olarak hesaplanmıştır. Kalpte demir birikimi olan olguların kardiyak T2* ortalaması 12,5 ms ($\pm 3,8$), demir birikimi saptanmayan olguların ortalaması ise 24,76 ms ($\pm 3,02$) olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ($p=0,014$). Kardiyak T2* süresi 10-20 msn ise orta derecede, <10 msn ise ciddi kardiyak demir birikimi olarak kategorize edildi. Bu durumda kardiyak demir birikimi saptanan olguların 2'sinde orta derecede, 1'inde ciddi kardiyak demir birikimi mevcuttu.

Tüm hastalarda karaciğerde demir birikimi mevcuttu. Karaciğer demir birikimi; T2* > 11.4 msn ise normal, 3.8-11.4 msn ise hafif, 1.8-3.8 msn ise orta ve <1.8 msn ciddi olarak kategorize edildi. Bu durumda 4 hastada (%36,4) hafif düzeyli, 5 hastada (%45,5) orta düzeyli, 2 hastada (%18,1) ciddi hepatik demir birikimi saptandı.

Karaciğer T2* süresi tüm hastalarda 1,4-7,6 msn arasında dağılım göstermekteydi. Karaciğer T2* süresi ortalama 3,30 msn ($\pm 1,90$) olarak hesaplandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kardiyak Siderozis ve Karaciğerde demir birikimi dağılımları

		Karaciğer demir birikim miktarı		
		Hafif Düzeyli	Orta Düzeyli	İleri Düzeyli
Kardiyak Siderozis	Var	1 (%9,1)	1 (%9,1)	1 (%9,1)
	Yok	3 (%27,3)	4 (%36,4)	1 (%9,1)

Tüm olguların kan serum ferritin miktarı 634,04-4221,03 ng/ml aralığında dağılmakta olup ortalama 1820,87 ng/ml ($\pm 1275,23$) olarak hesaplandı. Kardiyak demir birikimi olan olguların kan serum ferritin ortalaması 3373,88 ng/ml ($\pm 1282,80$); Kardiyak demir birikimi saptanmayan olguların kan serum ferritin ortalaması 1238,49 ng/ml ($\pm 657,05$) olarak hesaplandı. İki grubun ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0,041$).

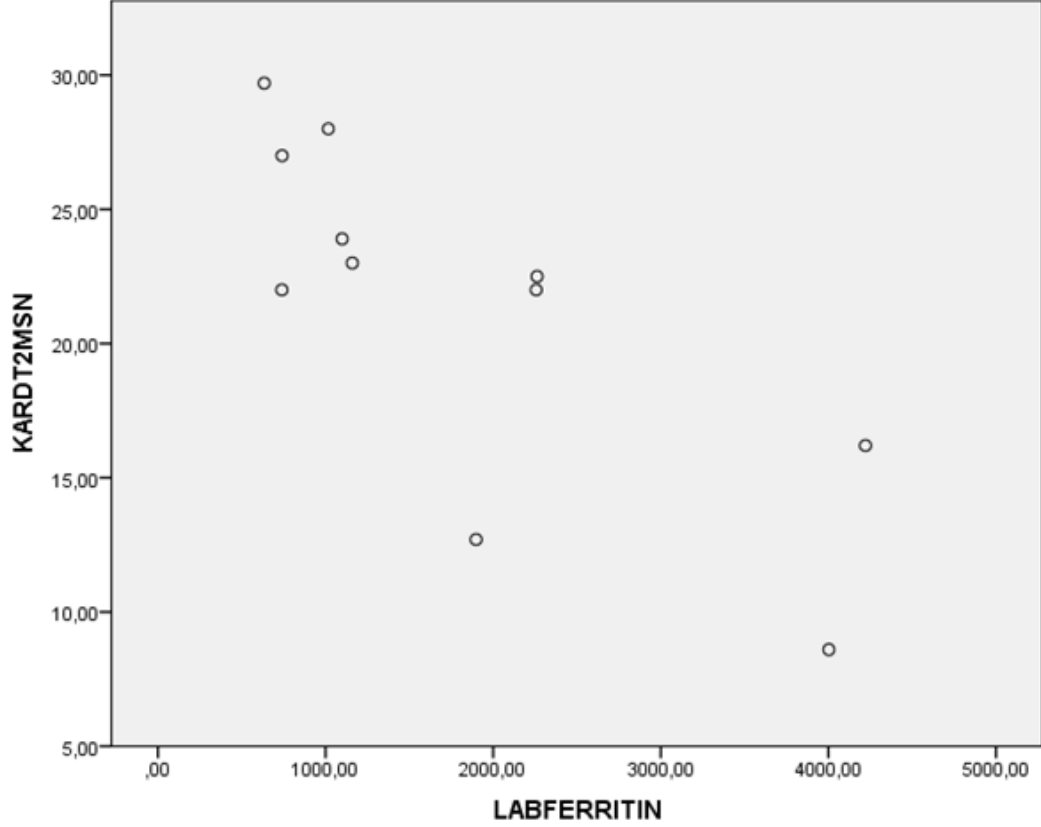
Tüm olguların son iki yıldaki kan hemoglobin ortalaması 7,85-8,90 gr/dl aralığında dağılmakta olup ortalama 8,33 gr/dl ($\pm 0,39$) olarak hesaplandı. Kardiyak demir birikimi olan olguların kan hemoglobin ortalaması 8,29 gr/dl ($\pm 0,42$); Kardiyak demir birikimi saptanmayan olguların kan serum hemoglobin ortalaması 8,35 gr/dl ($\pm 0,40$) olarak hesaplandı. İki grubun ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,759$). (Tablo 4.3)

Hemoglobin miktarı ile karaciğer T2* süreleri arasında negatif korelasyon mevcuttur ($r=-0,601$; $p=0,05$).

Tablo 4.3. Kardiyak siderozise göre laboratuvar değerlerinin ortalamaları

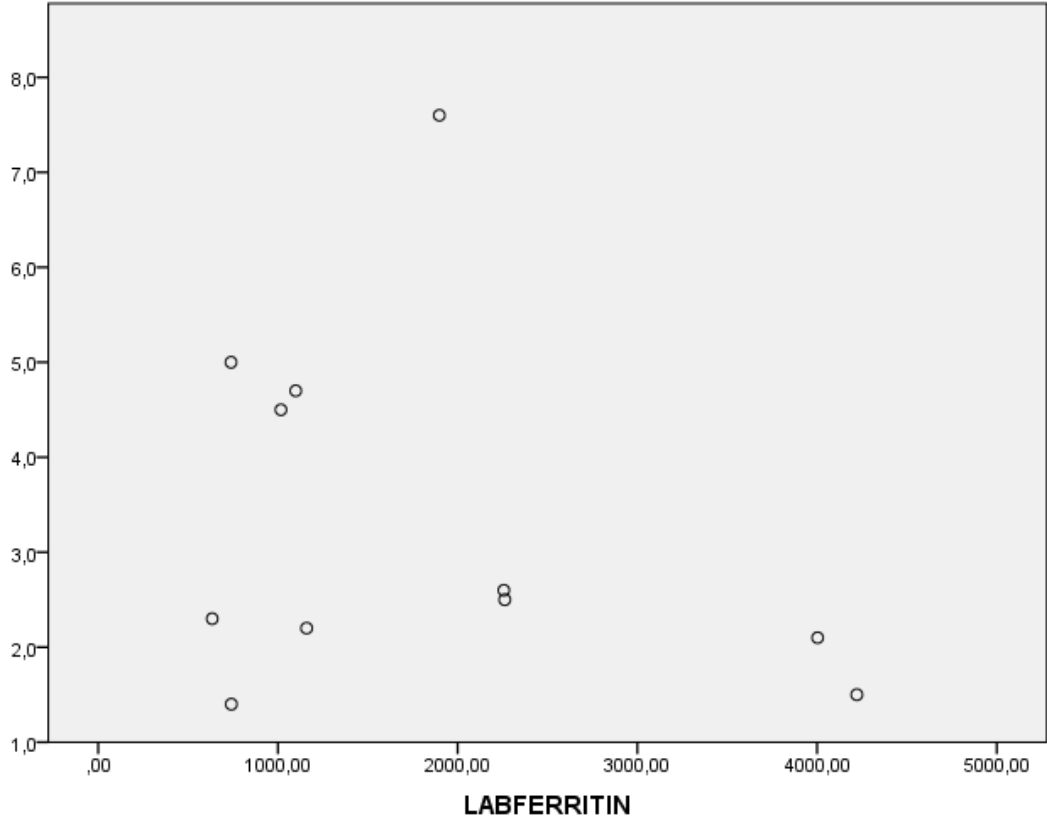
		Son iki yıldaki laboratuvar değeri ortalamaları	
		Ferritin (ng/dl)	Hemoglobin (gr/dl)
Kardiyak Siderozis	Var	3373,88	8,29
	Yok	1238,49	8,35
Toplam		1820,87	8,33

Çalışmaya dahil olguların serum ferritin değerleri ile kardiyak T2* süreleri arasında güçlü negatif korelasyon izlendi ($r=0,729$; $p=0,011$) (şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kardiyak T2* süresi ile son iki yıldaki kan serum ferritin ortalamaları arasındaki güçlü negatif korelasyon

Olguların serum ferritin değerleri ile karaciğer T2* süreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,255$; $p=0,45$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Karaciğer T2* süresi ile son iki yıldaki kan serum ferritin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmedi.

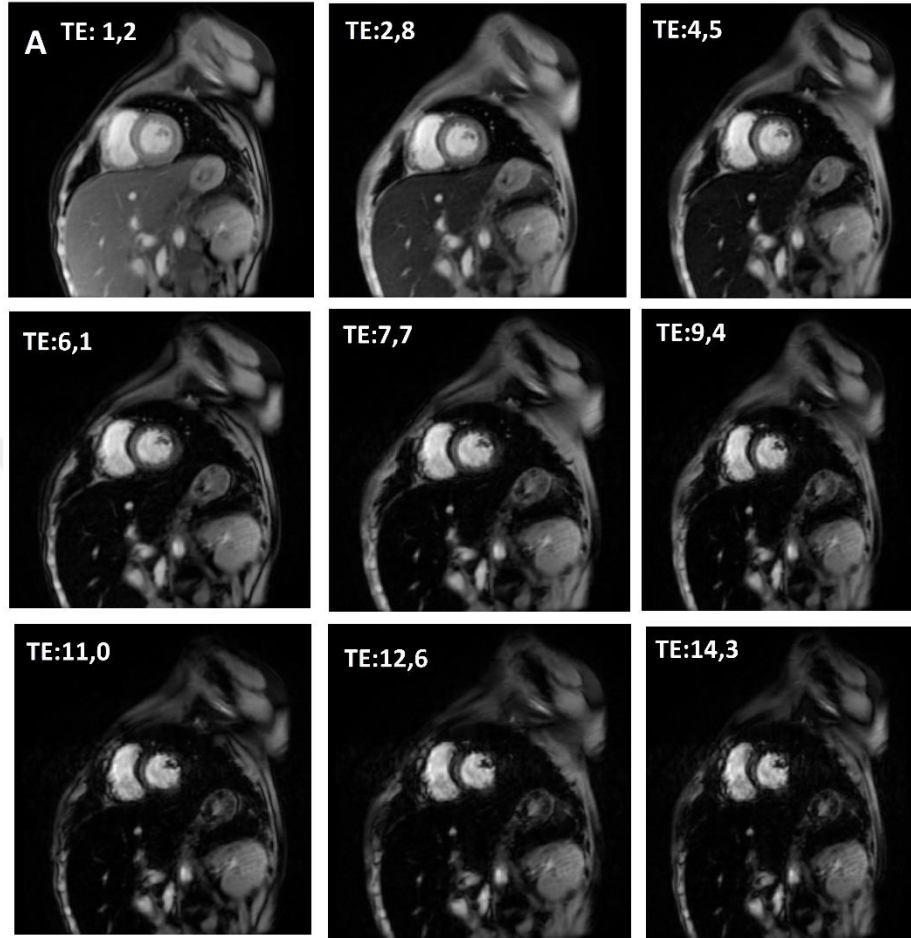
Olguların son bir yıldaki transfüzyon miktarları ile karaciğer T2* süreleri arasında ve kardiyak T2* süreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; $\{r=0,188; p=0,581\}$ ve $\{r=-0,328; p=0,325\}$).

Çalışmaya dahil kadın olguların ortalama kardiyak T2* süresi 20,03 msn, ortalama karaciğer T2* süresi 2,867 ms; erkek olguların ortalama kardiyak T2* süresi 23,08 msn, ortalama karaciğer T2* süresi 3,84 ms olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p=0,410$ ve $p=0,361$)

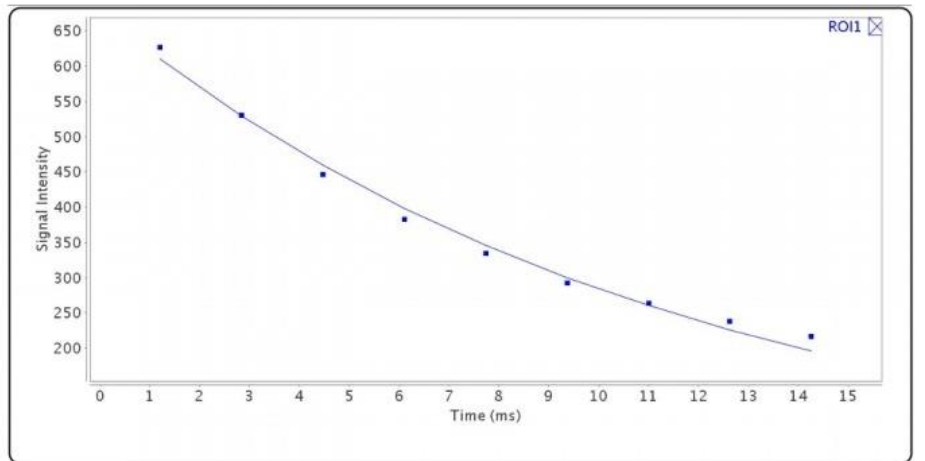
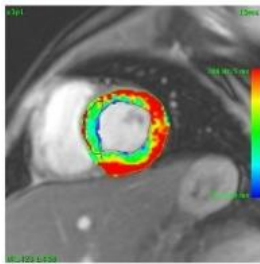
Son olarak; kardiyak T2* süreleri ve karaciğer T2* süreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,077; p=0,821$).

4.3. Olgu Örnekleri

Olgu 1. Kalpte ileri derecede demir birikimi saptanan 16 yaşında kadın hasta

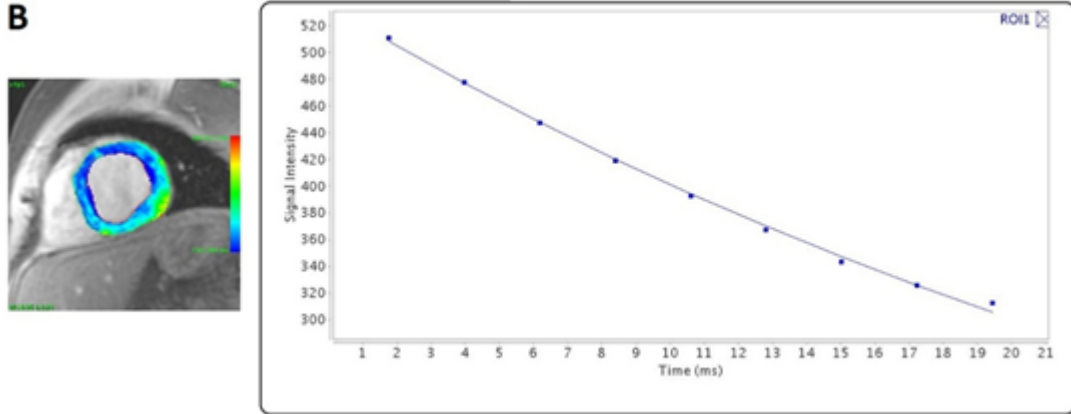
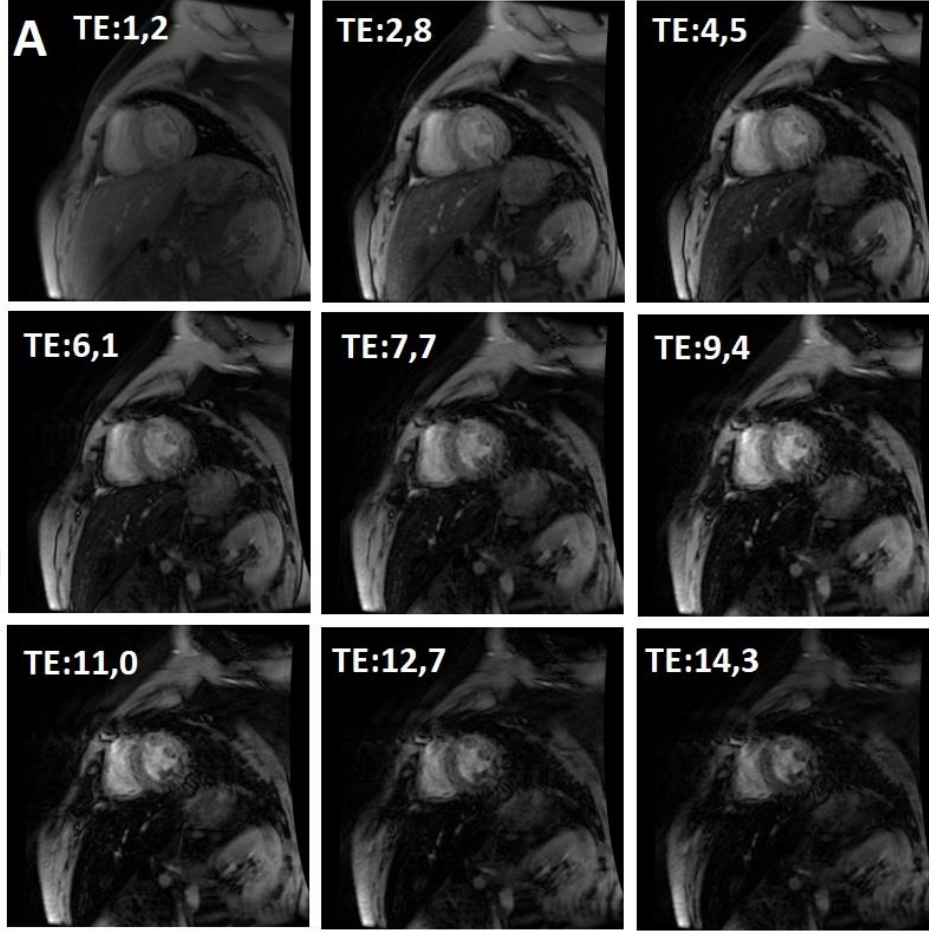


B



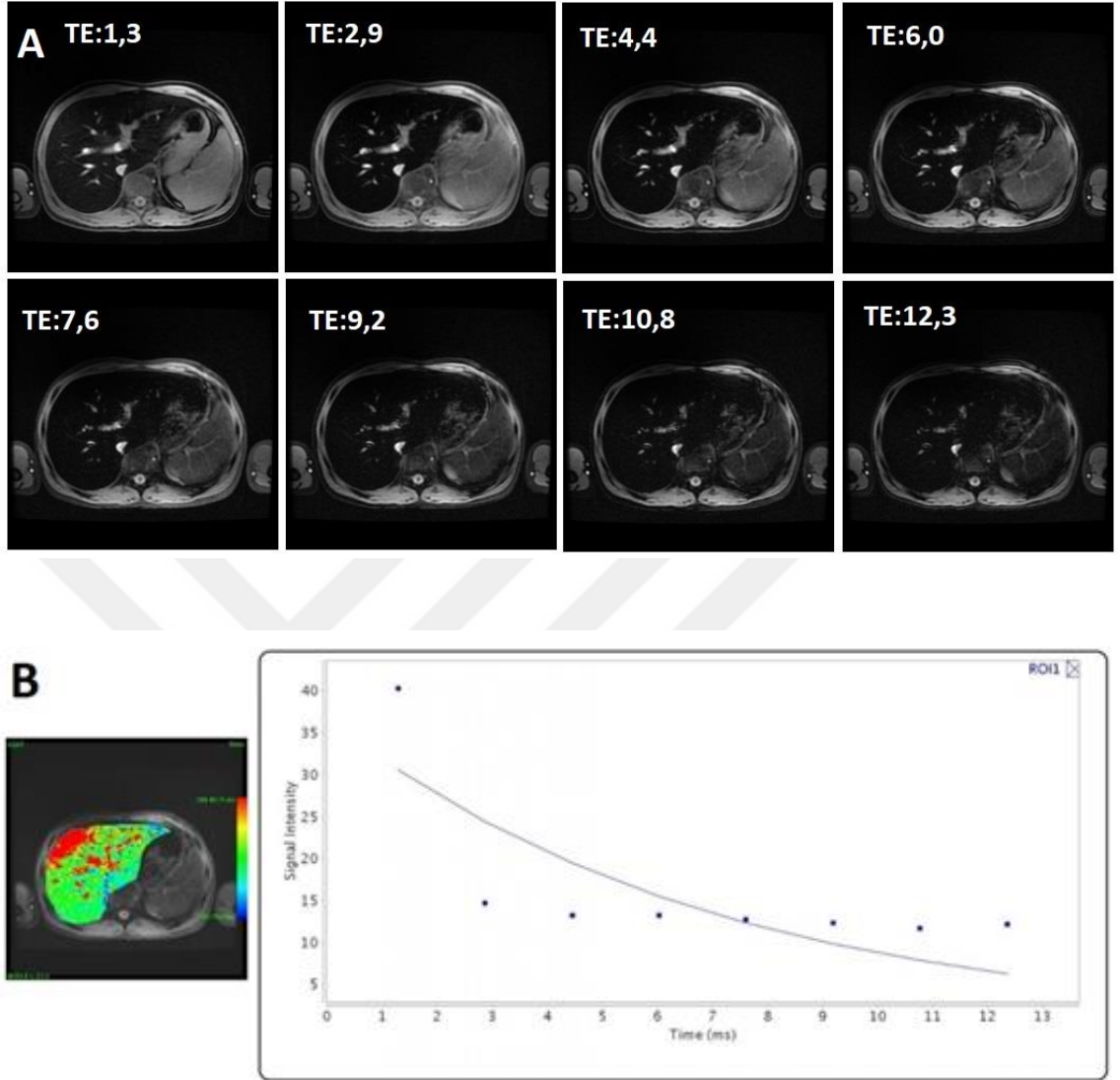
Short aksiyel planda elde olunan farklı TE sürelerindeki (msn) Kardiyak MRG (A), Myokarda oluşturulan T2* haritası ve mid septumda oluşturulan ROI ve T2* eğrisi (B).

Olgu 2. Kardiyak demir birikimi saptanmayan 16 yaşında erkek hasta



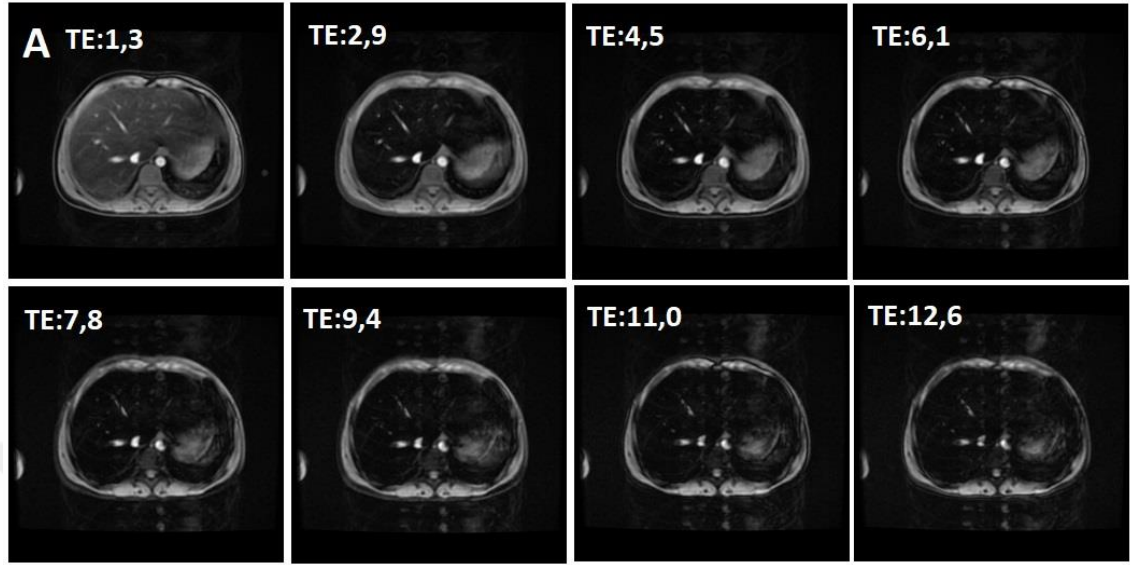
Short aksiyel planda elde olunan farklı TE sürelerindeki (msn) Kardiyak MRG; Olgu 1 ile kıyaslandığında demir birikimi olmaması nedeniyle myokarda daha uzun TE süresinde daha az intensite kaybı (A), Myokarda oluşturulan T2* haritası ve mid septumda oluşturulan ROI ve T2* eğrisi (B).

Olgu 3. Karaciğerde hafif demir birikimi saptanan 14 yaşında erkek hasta

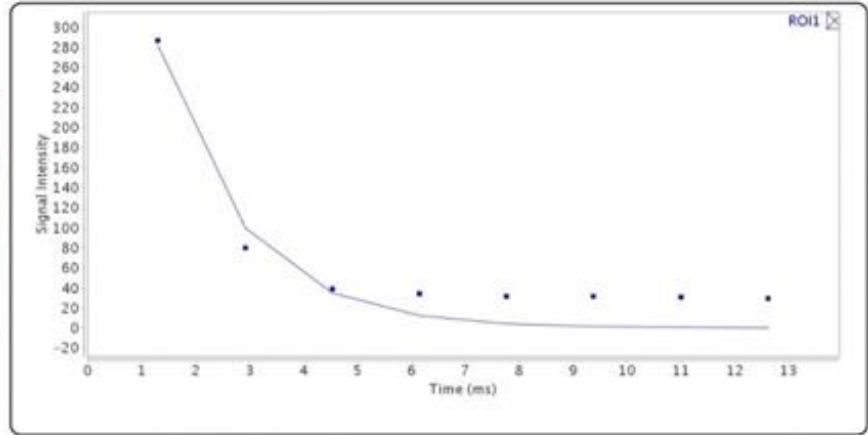
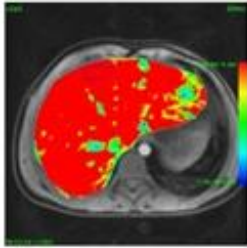


Aksiyel planda elde olunan farklı TE sürelerindeki (msn) karaciğer MRG (A), Karaciğer parankiminde oluşturulan T2* haritası ve üzerinde oluşturulan ROI ile T2* eğrisi (B).

Olgu 4. Karaciğerde ileri derecede demir birikimi saptanan 11 yaşında kadın hasta



B



Aksiyel planda elde olunan farklı TE sürelerindeki (msn) karaciğer MRG; Olgu 3 ile kıyaslandığında ileri derecede demir birikimi nedeniyle daha kısa TE süresinde intensite kaybı izlenmekte (A), Karaciğer parankiminde oluşturulan T2* haritası ve üzerinde oluşturulan ROI ile T2* eğrisi (B).

5. TARTIŞMA

β -talasemi, hemoglobin yapısındaki β -globülin sentezinin bozulması ile ortaya çıkmakta olan ve yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Dünya genelinde insanların %1,67'si α yada β -talasemi için heterozigottur. Bir çok organı etkileyip hayat boyu tedavi gerektirmektedir [1].

β talaseminin dünya üzerindeki dağılımı sıtmanın yakın zamana dek yada halen endemik olduğu Akdeniz ve orta doğu bölgelerinde yoğunlaşmaktadır. Bu durum heterozigot β talasemi taşıyıcılarının sıtma enfeksiyonuna daha dirençli olması ile açıklanmaktadır [7].

Talasemilerde inefektif eritropoeze sekonder anemi gelişmekte ve anemiye kompanse edebilmek için kemik iliği aktivasyonu olmaktadır. Bu durumda inefektif eritropoeze bağlı bağırsaktan demir emilimi artmaktadır. Ayrıca anemi tedavisi amacıyla ve kemik iliğindeki aktivasyonu baskılama amacıyla yapılan düzenli kan trasnfüzyonları vücuttaki demir yükünü arttırmaktadır. Demir birikimi oksidatif strese ve hücre membranında bozulmaya neden olmaktadır. Tüm bunların sonucunda kardiyak, karaciğer ve endokrin organlarda fonksiyon bozukluğu ile birlikte artmış kemik iliği aktivitesi nedeniyle iskelet sisteminde bozulmalar meydana çıkmaktadır [2].

β talaseminin komplikasyonları arasında kardiyak demir birikimi ve bu nedenle gelişen kardiyak sorunlar mortalitede başı çekmektedir [78].

Serum ferritin düzeyinin ölçülmesi demir birikiminin tahmin edilmesinde en sık kullanılan non-invaziv yöntemdir. Serum ferritin>1000 ng/ml olması kardiyak ve karaciğer demir birikimi için sensitif ancak spesifik değildir. Aktif inflamasyon, bazı karaciğer hastalıkları ve metabolik sendromlarda da akut faz reaktanı olarak ferritinde artış izlenmektedir [79, 80]. Ayrıca serum ferritin seviyesinin kardiyak ve karaciğer demir birikimini doğrudan yansıtmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [81, 82].

Ekokardiyografi, kardiyak komplikasyonu göstermede ancak kalp yetmezliği ortaya çıktıktan sonra başarılı olduğundan dolayı; bu durum tanıda ve olası tedavilerde gecikme ile sonuçlanabilmektedir [25].

Yüksel ve ark. çalışmasında serum ferritin değerleri ve kardiyak T2* süresi arasında güçlü negatif korelasyon bulmuşlardı. Ayrıca benzer şekilde serum ferritin değerleri ile HRR (Hearth rate recovery) arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon izlendi [83]. Ayrıca kardiyak T2* süresi ile ekokardiyografide bulunan sol ventrikül

EF (ejeksiyon fraksiyonu) arasında zayıf negatif korelasyon bildiren çalışmalar mevcuttu [84]. Ayrıca kardiyak T2* sürelerinin tüm myokard tabakasında homojen olarak <20 msn izlenmesinin demir birikimi ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında daha yüksek risk taşıdığı ortaya konmuştur [85].

Çalışmamızda olguların son iki yıldaki kan serum ferritin değerlerinin ortalaması ile short aksiyel planda elde olunan görüntülerden hesaplanan kardiyak T2* süreleri arasında güçlü korelasyon izlendi. Benzer şekilde T2* süreleri <20 msn yani kardiyak siderozisi olan olgular ile >20 msn yani kardiyak siderozisi olmayan olguların son iki yıldaki kan serum ferritin ortalamaları kıyaslandığında, kardiyak siderozisi olan olguların son iki yıldaki kan serum ferritin ortalamalarının daha yüksek olduğu izlendi. Ayrıca kan serum ferritin ortalaması <1000 ng/dl olan 3 olgunun hiçbirinde kardiyak siderozis saptanmaması ferritin ile kardiyak T2* süresi arasındaki ilişkiyi ve demir şelasyon tedavisi ile ferritin düzeyinin düşük tutulmasının önemini göstermektedir. Kardiyak siderozis olan olguların son iki yıldaki kan serum ferritin ortalamaları 1898 ng/dl, 4002 ng/dl ve 4221 ng/dl olarak bulunmuş olup her biri genel ortalamanın üzerindedir.

Marsella ve ark. çalışmasında kardiyak myokard disfonksiyonu gelişen olgularda kardiyak T2* süresinin belirgin düşük olduğu görüldü. Çalışmada kadın ve erkek cinsiyetin kardiyak T2* süresi ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı [86]. Bizim çalışmamızda da kadın ve erkek hastaların kardiyak T2* süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Karakuş ve ark. çalışmasında sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında talasemi majör hastalarında kardiyak T2* süreleri ve karaciğer R2* değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu ve ferritin ile kardiyak T2* süreleri ve karaciğer R2* değerlerinin güçlü negatif korelasyon gösterdiğini gösterdi [87].

Çalışmamızda olguların son iki yıldaki kan serum ferritin değerlerinin ortalaması ile karaciğer T2* süreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu durum çalışmaya dahil olan olguların sadece bir tanesi haricinde hepsinin oral şelasyon tedavisi alıyor olması ve şelasyon nedeniyle karaciğer demir yükü yada kan serum ferritin miktarının etkilenmiş olmasına bağlı olabilir. Benzer şekilde kardiyak T2* ve karaciğer T2* süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmaması da karaciğer demir yükünün şelasyon tedavisinden etkilenmiş olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda kan hemoglobin ortalaması ile karaciğer T2* süresi arasında negatif korelasyon izlenmekte olup bu durum daha yüksek Hb değerinin sağlanması ve bu amaçla daha fazla miktarda kan transfüzyonu yapılması ile yükselen Hb değerlerinin artmış karaciğer demir miktarı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç; Cazzola ve ark. komplikasyon oranını belirgin düşürdüğünü çalışmalarında ortaya koyduğu pretransfüzyon Hb miktarını 9-10 mg/dL olarak hedefleyen ılımlı kan transfüzyon rejiminin önemini göstermektedir [24, 88].

Çalışmamız ile benzer olarak Soltanpour ve ark. İranlı beta talasemi hastalarını araştırdıkları çalışmada kardiyak ve karaciğer T2* süreleri arasında istatistiksel anlamlı olmayan zayıf pozitif korelasyon ($r=0,287$; $p=0,058$) buldu [89]. Ayrıca literatürde benzer şekilde kardiyak T2* süre karaciğer T2* süresi arasında anlamlı korelasyon izlenmeyen çalışmalar mevcuttur [90].

Yang ve ark. çalışmasında miyokardiyal demir birikiminin sadece 6 yaşındaki hastalarda dahi yeterli demir şelasyon sağlanmadığı takdirde ortaya çıkabildiğini bildirmiştir [91]. Valizadeh ve ark. pediatrik yaştaki beta talasemi hastaları ile yaptıkları çalışmalarında risk altındaki transfüzyon hastalarında her üç ayda bir kısa aralıklar ile laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile demir yükünün ortaya konmasının önemini vurgulamaktadır [92].

Çalışmamızdaki 11 hastanın yaşları 9 ile 21 yaş arasında değişmekteydi. Olguların 9'u pediatrik yaş grubundaydı. Ayrıca kardiyak siderozis saptanan 3 olgunun hepsi pediatrik yaş grubunda olup yaş ortalamaları 13,15 yıl olarak hesaplanmıştır. Ayrıca olguların hiçbirinde klinik veya ekokardiyografi yöntemi ile ortaya konmuş kardiyak yetmezlik yada miyokard disfonksiyonu bulgusu mevcut değildir. Bu durum pediatrik yaş grubundaki talasemi olgularında dahi erken dönemde kardiyak MRG T2* görüntülemenin önemini ortaya koymaktadır.

Westwood ve ark. çalışmasında bir tek nefes tutumunda elde olunan kardiyak T2* görüntülemenin, T2* süresinin <20 msn olduğu durumda; hızlı, güvenilir, tekrar edilebilir ve maliyet etkin kardiyak demir birikimini ortaya koyduğunu bildirmiştir [93].

Kliniğimizdeki tecrübelerimize göre kardiyak MRG T2* görüntüleme EKG tetiklemeli olarak tek bir nefes tutma süresi gibi kısa bir zamanda elde olunabilmektedir. MR cihazı içerisinde kalma süresi kısa olmakla birlikte kapalı alanı ve çekim sırasında oluşan yüksek gürültüyü tolere edebilecek vakalarda anestezi gerekliliği bulunmamaktadır. Aynı seansta elde olunan karaciğer T2* görüntülemesi

ile karaciğerin de değerlendirilmesi sağlanmaktadır. T2* görüntüleme yöntemi ile demir miktarı tayininde MR kontrast maddesine gerek duyulmamaktadır. Tüm bu nedenlerle, kliniğimizde erişkin ve pediatrik talasemi yada orak hücreli anemi gibi tanımlarla rutin kan transfüzyonu alan olgulara kardiyak ve karaciğer T2* görüntüleme önerilmektedir.

Oral deferasiroks şelasyon tedavisini çalışmaya dahil 11 olgunun 10'u almakta olup ortalama şelasyon dozu 1025 mg/gün ($\pm 362,28$) olarak hesaplandı. Olguların 3'ünde kardiyak ve hepsinde karaciğer demir birikimi düşündüren MRG bulguları olmakla birlikte hiç birinde myokard disfonksiyonu yada karaciğer komplikasyon bulgusu olmaması şelasyon tedavisinin önemini ortaya koymaktadır. Literatürde oral deferasiroks ve/veya kombine oral demir şelasyon tedavilerinin takip hastalarında T2* sürelerinde uzama ve dolayısıyla demir yükünde azalmayı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur [94-98].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcut idi. Birincisi, çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olarak dizayn edilmesidir. İkincisi ise hasta popülasyonumuzun çoğunlukla pediatrik olgulardan oluşmasıdır. Bu durum popülasyonun homojen dağılmamasına neden olabilir. Üçüncüsü, T2* görüntüleme dışında Kardiyak fonksiyonel MR görüntüleme yapılmamıştır. Dördüncüsü, çalışmamızdaki olguların biri haricinde hepsi oral demir şelasyon tedavisi alması olup bu durum kan serum ferritin ve kardiyak ve karaciğer T2* değerlerine etki etmiş olabilir. Son olarak, karaciğer ve kardiyak demir birikimi doku biyopsisi ile değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyak T2* görüntüleme düzenli kan transfüzyonu alan talasemi hastalarında kardiyak demir birikimini klinik bulgular ortaya çıkmadan dahi gösterebilen ve dolayısıyla erken dönemde şelasyon tedavisine yön vermede katkısı olan; EKG tetiklemeli olarak sadece bir tek nefes tutma süresinde elde olunabilen bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca tek bir seansta karaciğer T2* görüntüleme yapılması mümkündür. Çalışmamızda kardiyak ve karaciğer T2* sürelerinin diğer laboratuvar verileri ve birbirleriyle olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda kan serum ferritin ortalamaları ile kardiyak T2* süreleri arasında güçlü negatif korelasyon saptadık. Karaciğer T2* süresi ile kan serum ferritin ortalamaları ve ile kardiyak T2* süreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptamadık.

Çalışmaya dahil olgulardan kardiyak T2* süresi <20 msn olan ve kardiyak demir birikimi açısından anlamlı kabul edilen 3 olgunun pediatrik yaşta olması ve birikim olan yaşı en küçük olgunun 9 yaşında olması pediatrik olgularda, erken dönemde dahi MRG'nin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmaya dahil tüm olguların değişen derecelerde karaciğer demir birikimi ve 3 olgunun kardiyak demir birikimi olması ile birlikte olguların oral şelasyon tedavisi ile takip edilmeleri ve hiç birisinde klinik olarak aşikar demir birikimi komplikasyonu olmaması demir şelasyon tedavisinin önemini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rund, D. and E. Rachmilewitz, *Beta-thalassemia*. N Engl J Med, 2005. 353(11): p. 1135-46.
2. Beutler, E., A.V. Hoffbrand, and J.D. Cook, *Iron deficiency and overload*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003: p. 40-61.
3. Taksande, A., S. Prabhu, and S. Venkatesh, *Cardiovascular aspect of Beta-thalassaemia*. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2012. 10(1): p. 25-30.
4. Cunningham, M.J., et al., *Complications of beta-thalassemia major in North America*. Blood, 2004. 104(1): p. 34-9.
5. Baksi, A.J. and D.J. Pennell, *T2* imaging of the heart: methods, applications, and outcomes*. Top Magn Reson Imaging, 2014. 23(1): p. 13-20.
6. Angastiniotis, M. and B. Modell, *Global epidemiology of hemoglobin disorders*. Ann N Y Acad Sci, 1998. 850: p. 251-69.
7. Tadmouri, G.O. and A.N. Başak, *β -THALASSEMIA IN TURKEY: A REVIEW OF THE CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL, MOLECULAR, AND EVOLUTIONARY ASPECTS*. Hemoglobin, 2001. 25(2): p. 227-239.
8. Clarke, G.M. and T.N. Higgins, *Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update*. Clin Chem, 2000. 46(8 Pt 2): p. 1284-90.
9. Cao, A. and R. Galanello, *Beta-thalassemia*. Genetics In Medicine, 2010. 12: p. 61.
10. Marengo-Rowe, A.J., *The thalassemias and related disorders*. Proceedings (Baylor University. Medical Center), 2007. 20(1): p. 27-31.
11. Rees, D.C., et al., *Why are hemoglobin F levels increased in HbE/beta thalassemia?* Blood, 1999. 94(9): p. 3199-204.
12. Schrier, M.D.S.L., *THALASSEMIA: Pathophysiology of Red Cell Changes*. Annual Review of Medicine, 1994. 45(1): p. 211-218.
13. Sorensen, S., et al., *The role of membrane skeletal-associated alpha-globin in the pathophysiology of beta-thalassemia*. Blood, 1990. 75(6): p. 1333.
14. Advani, R., et al., *Oxidative red blood cell membrane injury in the pathophysiology of severe mouse beta-thalassemia*. Blood, 1992. 79(4): p. 1064.

15. David, J.W., *Hemoglobinopathies Worldwide: Present and Future*. Current Molecular Medicine, 2008. 8(7): p. 592-599.
16. Boccacci, M., A. Massa, and L. Tentori, *Application of cellulose acetate electrophoresis to globin chain separation for antenatal diagnosis of beta thalassemia*. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 1981. 116(2): p. 137-142.
17. Pirastu, M., et al., *Prenatal Diagnosis of β -Thalassemia*. New England Journal of Medicine, 1983. 309(5): p. 284-287.
18. Jintaridth, P., et al., *Chicken Egg Yolk Antibodies Specific for the γ Chain of Human Hemoglobin for Diagnosis of Thalassemia*. International Journal of Hematology, 2006. 83(5): p. 408-414.
19. Keskin, A., et al., *Premarital Screening of Beta-Thalassemia Trait in the Province of Denizli, Turkey*. Acta Haematologica, 2000. 104(1): p. 31-33.
20. Panyasai, S., et al., *Interference of Hemoglobin Hope on β -Thalassemia Diagnosis by the Capillary Electrophoresis Method*. American Journal of Clinical Pathology, 2011. 136(1): p. 14-18.
21. Pornprasert, S., C. Kasemrad, and K. Sukunthamala, *Diagnosis of Thalassemia on Dried Blood Spot Samples by High Performance Liquid Chromatography*. Hemoglobin, 2010. 34(5): p. 486-494.
22. Cotton, F., et al., *Evaluation of a Capillary Electrophoresis Method for Routine Determination of Hemoglobins A₂ and F*. Clinical Chemistry, 1999. 45(2): p. 237.
23. Cazzola, M., et al., *Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in β -thalassaemia major*. British Journal of Haematology, 1995. 89(3): p. 473-478.
24. Cazzola, M., et al., *A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis*. Transfusion, 2003. 37(2): p. 135-140.
25. Olivieri, N.F., et al., *Survival in Medically Treated Patients with Homozygous β -Thalassemia*. New England Journal of Medicine, 1994. 331(9): p. 574-578.

26. Pasricha, S.-R., et al., *Transfusion suppresses erythropoiesis and increases hepcidin in adult patients with beta-thalassemia major: a longitudinal study*. Blood, 2013.
27. Cooper, M.J. and R.C. Williamson, *Splenectomy: indications, hazards and alternatives*. Br J Surg, 1984. 71(3): p. 173-80.
28. Al-Salem, A.H., et al., *Splenectomy for hematological diseases: The Qatif Central Hospital experience*. Ann Saudi Med, 1999. 19(4): p. 325-30.
29. Al-Salem, A.H. and Z. Nasserulla, *Splenectomy for children with thalassemia*. International surgery, 2002. 87(4): p. 269-273.
30. Konstadoulakis, M.M., et al., *Laparoscopic Versus Open Splenectomy in Patients with Beta Thalassemia Major*. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 2006. 16(1): p. 5-8.
31. Cappellini, M.D., et al., *A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia*. Blood, 2006. 107(9): p. 3455.
32. Anderson, L.J., et al., *Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia*. The Lancet, 2002. 360(9332): p. 516-520.
33. Olivieri, N.F., et al., *Iron-Chelation Therapy with Oral Deferiprone in Patients with Thalassemia Major*. New England Journal of Medicine, 1995. 332(14): p. 918-922.
34. Olivieri, N.F., et al., *Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone for Thalassemia Major*. New England Journal of Medicine, 1998. 339(7): p. 417-423.
35. Angelucci, E., *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia*. ASH Education Program Book, 2010. 2010(1): p. 456-462.
36. Angelucci, E., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel*. Haematologica, 2014. 99(5): p. 811.
37. Cappellini, M.D., et al., *TIF Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia* Thalassemia International Federation, 2014. 3rd edition: p. 98-177.
38. Anderson, L.J., et al., *Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload*. Eur Heart J, 2001. 22(23): p. 2171-9.

39. Kirk, P., et al., *Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major*. *Circulation*, 2009. 120(20): p. 1961-8.
40. Wood, J.C., et al., *Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major*. *Br J Haematol*, 2008. 141(6): p. 891-4.
41. Modell, B., et al., *Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2008. 10: p. 42.
42. Anderson, L.J., 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): p. 348-55.
43. Morris, C.R., M.T. Gladwin, and G.J. Kato, *Nitric oxide and arginine dysregulation: a novel pathway to pulmonary hypertension in hemolytic disorders*. *Curr Mol Med*, 2008. 8(7): p. 620-32.
44. Marsella, M. and C. Borgna-Pignatti, *Transfusional iron overload and iron chelation therapy in thalassemia major and sickle cell disease*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014. 28(4): p. 703-27, vi.
45. Porter, J.B., *Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease*. *Hemoglobin*, 2009. 33 Suppl 1: p. S37-45.
46. Di Marco, V., et al., *Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel*. *Blood*, 2010. 116(16): p. 2875-83.
47. Musallam, K.M., et al., *Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia*. *Haematologica*, 2011. 96(11): p. 1605-12.
48. Sleiman, J., et al., *Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management*. *Int J Mol Sci*, 2018. 19(1).
49. *Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995. 42(6): p. 581-6.

50. De Sanctis, V., et al., *Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. 17(1): p. 8-18.
51. Saleem, M., et al., *HYPOTHYROIDISM IN BETA THALASSEMIA MAJOR PATIENTS AT RAHIM YAR KHAN I 2 I 1*. Vol. 7. 2016. 1016-1018.
52. De Sanctis, V., A. Soliman, and M. Yassin, *Iron overload and glucose metabolism in subjects with beta-thalassaemia major: an overview*. Curr Diabetes Rev, 2013. 9(4): p. 332-41.
53. Noetzli, L.J., et al., *Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major*. Blood, 2009. 114(19): p. 4021-6.
54. Sleem, G.A.A.M., I.S. Al-Zakwani, and M. Almuslahi, *Hypoparathyroidism in adult patients with Beta-thalassemia major*. Sultan Qaboos University medical journal, 2007. 7(3): p. 215-218.
55. Toumba, M. and N. Skordis, *Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview*. J Osteoporos, 2010. 2010: p. 537673.
56. Terpos, E. and E. Voskaridou, *Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis*. Ann N Y Acad Sci, 2010. 1202: p. 237-43.
57. Voskaridou, E. and E. Terpos, *New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia*. Br J Haematol, 2004. 127(2): p. 127-39.
58. Cappellini, M.D., et al., *TIF Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia* Thalassemia International Federation, 2014. 3rd edition: p. 42-96.
59. Kolnagou, A., et al., *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(2): p. 219-27.
60. Gabutti, V. and A. Piga, *Results of long-term iron-chelating therapy*. Acta Haematol, 1996. 95(1): p. 26-36.

61. Borgna-Pignatti, C., et al., *Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine*. Haematologica, 2004. 89(10): p. 1187-93.
62. Adamkiewicz, T.V., et al., *Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are non-linear, and are associated with iron load and liver injury*. Blood, 2009.
63. Ang, A.L., et al., *Deferiprone Is Associated with Lower Serum Ferritin (SF) Relative to Liver Iron Concentration (LIC) Than Deferoxamine and Deferasirox- Implications for Clinical Practice*. Blood, 2010. 116(21): p. 4246.
64. Angelucci, E., et al., *Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major*. N Engl J Med, 2000. 343(5): p. 327-31.
65. Lawrence, S.P., et al., *Correlation of liver density by magnetic resonance imaging and hepatic iron levels. A noninvasive means to exclude homozygous hemochromatosis*. J Clin Gastroenterol, 1996. 23(2): p. 113-7.
66. Angelucci, E., et al., *Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron*. Blood, 1997. 90(12): p. 4736-42.
67. Cooper, L.T., et al., *The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. 50(19): p. 1914.
68. Wood, J.C., *Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging*. Am J Hematol, 2007. 82(12 Suppl): p. 1132-5.
69. Ridgway, J.P., *Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2010. 12(1): p. 71.
70. Pipe, J.G., *Basic spin physics*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 1999. 7(4): p. 607-27.
71. McRobbie, D., et al., *MRI from picture to proton*. 2006. 1-397.
72. Constable, R.T., et al., *Factors influencing contrast in fast spin-echo MR imaging*. Magn Reson Imaging, 1992. 10(4): p. 497-511.
73. Simonetti, O.P., et al., *"Black blood" T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart*. Radiology, 1996. 199(1): p. 49-57.

74. Zur, Y., M.L. Wood, and L.J. Neuringer, *Spoiling of transverse magnetization in steady-state sequences*. Magn Reson Med, 1991. 21(2): p. 251-63.
75. Boyle, G.E., et al., *An interactive taxonomy of MR imaging sequences*. Radiographics, 2006. 26(6): p. e24; quiz e24.
76. Nitz, W.R. and P. Reimer, *Contrast mechanisms in MR imaging*. Eur Radiol, 1999. 9(6): p. 1032-46.
77. Lanzer, P., et al., *ECG-synchronized cardiac MR imaging: method and evaluation*. Radiology, 1985. 155(3): p. 681-6.
78. Modell, B. and M. Darlison, *Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators*. Bulletin of the World Health Organization, 2008. 86(6): p. 480-487.
79. Brissot, E., B.N. Savani, and M. Mohty, *Management of high ferritin in long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation*. Semin Hematol, 2012. 49(1): p. 35-42.
80. Nienhuis, A.W., et al., *EVALUATION OF CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1980. 344(1): p. 384-396.
81. Crosby, W.H., *Serum Ferritin Fails to Indicate Hemochromatosis — Nothing Gold Can Stay*. New England Journal of Medicine, 1976. 294(6): p. 333-334.
82. Johnston, D.L., et al., *Assessment of tissue iron overload by nuclear magnetic resonance imaging*. The American Journal of Medicine, 1989. 87(1): p. 40-47.
83. Yuksel, I.O., et al., *The Association between Serum Ferritin Level, Tissue Doppler Echocardiography, Cardiac T2* MRI, and Heart Rate Recovery in Patients with Beta Thalassemia Major*. Acta Cardiol Sin, 2016. 32(2): p. 231-8.
84. Kahnooji, M., et al., *Myocardial iron load measured by cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac systolic function in thalassemia*. ARYA Atheroscler, 2016. 12(5): p. 226-230.
85. Meloni, A., et al., *Different patterns of myocardial iron distribution by whole-heart T2* magnetic resonance as risk markers for heart complications in thalassemia major*. International Journal of Cardiology, 2014. 177(3): p. 1012-1019.

86. Marsella, M., et al., *Cardiac iron and cardiac disease in males and females with transfusion-dependent thalassemia major: a T2* magnetic resonance imaging study*. *Haematologica*, 2011. 96(4): p. 515-520.
87. Karakus, V., et al., *Evaluation of Iron Overload in the Heart and Liver Tissue by Magnetic Resonance Imaging and its Relation to Serum Ferritin and Heparin Concentrations in Patients with Thalassemia Syndromes*. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2017. 33(3): p. 389-395.
88. Cazzola, M., et al., *A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis*. *Transfusion*, 1997. 37(2): p. 135-40.
89. Soltanpour, M.S. and K. Davari, *The Correlation of Cardiac and Hepatic Hemosiderosis as Measured by T2*MRI Technique with Ferritin Levels and Hemochromatosis Gene Mutations in Iranian Patients with Beta Thalassemia Major*. *Oman Med J*, 2018. 33(1): p. 48-54.
90. Deborah Chirnomas, S., 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): p. 781-3.
91. Yang, G., et al., *How Early Can Myocardial Iron Overload Occur in Beta Thalassemia Major?* *PLOS ONE*, 2014. 9(1): p. e85379.
92. Valizadeh, N., et al., *Cardiac and Hepatic T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Transfusion Dependent Hemoglobinopathy in North West of Iran*. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology*, 2015. 5(4): p. 206-210.
93. Westwood, M., 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): p. 33-9.
94. Anderson, L.J., et al., *Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia*. *Lancet*, 2002. 360(9332): p. 516-20.
95. Ansari, S., et al., *Comparison of iron chelation effects of deferoxamine, deferasirox, and combination of deferoxamine and deferiprone on liver and cardiac T2* MRI in thalassemia maior*. *Caspian J Intern Med*, 2017. 8(3): p. 159-164.

96. Kwiatkowski, J.L., *Management of transfusional iron overload - differential properties and efficacy of iron chelating agents*. J Blood Med, 2011. 2: p. 135-49.
97. Piga, A., et al., *Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload*. Haematologica, 2006. 91(7): p. 873.
98. Viprakasit, V., et al., *Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives*. International Journal of Hematology, 2009. 90(4): p. 435-445.



