



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA
T2* KARDİYAK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLERİ İLE DEMİR BİRİKİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, KULLANDIĞI ŞELASYON
REJİMİ VE SERUM DEMİR PARAMETRELERİ İLE
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Chichak VELİEVA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN**

ADANA-2024



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA
T2* KARDİYAK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLERİ İLE DEMİR BİRİKİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, KULLANDIĞI ŞELASYON
REJİMİ VE SERUM DEMİR PARAMETRELERİ İLE
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Chichak VELİEVA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle, bilgi ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan, gülyüzünü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalıştığımız için kendimi çok şanslı hissettiğim saygıdeğer tez danışmanım sayın Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince, çok kıymetli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan çok değerli hocalarıma, yan dal asistanlarımıza ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Zorlu asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan, çalışmayı mutlu ve zevkli kılan, beraber mesleğimi öğrendiğim canım arkadaşım Uzm. Dr. Gülnar TALIBLI'ya,

Çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Hematoloji Poliklinik ekibine, özellikle çok sevdiğim, gülyüzlü poliklinik sekreterimiz Nevin Hanım'a,

Hastalarımızın radyolojik değerlendirmesini yapan Doç. Dr. Ferhat CAN PİŞKİN'e ve istatistiksel analizlerimizi yapan Doç. Dr. İlker ÜNAL'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca yanımda olup bana güç veren, günlere gelmemde büyük katkısı olan başta babam Emil VELİYEV, annem Rafiga OSMANOVA, biricik abim Elnur VELİYEV'e,

Sevgisi ve desteğiyle hep yanımda olan yol arkadaşım, eşim Aziz ALİYEV'e ve ailesine,

Hayatıma anlam katan, bana mesleğimi bir kez daha sevdiren can parçam, oğlum Rüstem ALİYEV'e,

sonsuz minnettarım...

Son olarak, *Azerbaycanlı yazar, Resul Rzanın şiirinde dediği gibi; "Mən istəyirəm: buludlar ağlasın..uşaqlar ağlamasın...."*

Dr. Çiçek VELİYEVA

Adana, Kasım 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Talasemi.....	2
2.1.1. Talasemilerin Tanımı.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.1. Türkiyede Talasemi.....	3
2.1.4. Hemoglobin Yapısı ve Tipleri.....	4
2.1.5. Genetik.....	6
2.1.6. Talasemilerin Patofizyolojisi.....	7
2.1.7. Talasemilerin Sınıflandırılması.....	9
2.1.7.1. Alfa Talasemiler.....	10
2.1.7.2. β-Talasemiler.....	12
2.1.7.2.1. β-Talasemilerin sınıflandırılması.....	12
2.1.8. β- Talasemi Majör Komplikasyonları.....	15
2.1.8.1. Aşırı demir yükü.....	15
2.1.8.2. Hematolojik Komplikasyonlar.....	16
2.1.8.3. İskelet değişiklikleri.....	17

2.1.8.4. Endokrin Komplikasyonlar	18
2.1.8.5. Solunum sistemi komplikasyonları	19
2.1.8.6. Hepatik komplikasyonlar	19
2.1.8.7. Kardiyak komplikasyonlar	20
2.1.9. β - Talasemi Majörde Tedavi.....	21
2.1.9.1. Transfüzyon.....	21
2.1.9.2. Şelasyon tedavisi.....	22
2.1.9.3. Splenektomi	24
2.1.9.4. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)	24
2.1.9.5. Gen tedavisi	25
2.1.9.6. Destek tedaviler	25
2.1.10. Talasemi Majör İzlemi ve Vücut Demir Birikiminin Değerlendirilmesi ...	25
2.1.10.1. Serum ferritin düzeyi.....	26
2.1.10.2. Karaciğer demir yükü	26
2.1.10.3. Kalp demir yükü.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR.....	57

TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Türkiye’de farklı illerde β talasemi taşıyıcılığı sıklığı	4
Tablo 2. Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri	6
Tablo 3. β -Talasemi majör ve intermedia karşılaştırılması	15
Tablo 4. Şelatörler ve özellikleri.....	23
Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 6. İlgili parametreler ile T2 grupları arasındaki farklılıklar	35
Tablo 7. İlgili parametreler ile splenektomi olan ve olmayan gruplar grupları arasındaki farklılıklar.....	36
Tablo 8. Ferritin>2500 olduğu süre gruplarında KMR T2* değeri karşılaştırılması	38
Tablo 9. BMI değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki.....	39
Tablo 10. Son başvuru ferritin değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	40
Tablo 11. Tam yaşı ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	40
Tablo 12. Transfüzyon başlama yaşı (ay) değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	40
Tablo 13. Ferritin max ng/ml değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki.....	41
Tablo 14. KMR T2 ms değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	41
Tablo 15. Son başvuruda Ferritin ng/ml değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	42
Tablo 16. Ağırlık (kg) ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	42
Tablo 17. İlk başvuruda Ferritin ng/ml değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	42
Tablo 18. Son başvuruda Ferritin ng/ml değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	43
Tablo 19. Son başvuruda MIC mg/g ile ilgili parametreler arasındaki ilişki.....	43
Tablo 20. KMRT T2 ms ve MIC mgg değerleri ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar	44
Tablo 21. Cinsiyet grupları ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkları	44
Tablo 22. KC parankimi heterojen grupları ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkları.....	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hemoglobinin (a) ve HEM'in (b) yapısı	5
Şekil 2. İntrauterin ve doğum sonrası dönemde globin sentezindeki değişim	6
Şekil 3. Her bölge için en yaygın yedi β -talasemi mutasyonunu gösteren Türkiye haritası	7
Şekil 4. β -talasemi majör patofizyolojisi	9
Şekil 5. Klinik önemine ve transfüzyon gereksinimine göre talasemi sendromlarının fenotipik olarak sınıflandırılması	10
Şekil 6. β -talasemi majörlü bir hastanın periferik yayması	14
Şekil 7. β -TM'li bir çocuğun yüz görünümü	17
Şekil 8. Demir birikimi dağılımı	31
Şekil 9. İlk ve son başvuruda ferritin düzeyi arasındaki farklılıklar	32
Şekil 10. İlk ve son başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin g/dl düzeyi arasındaki farklılıklar	33
Şekil 11. İlk ve son başvuruda demir düzeyi arasındaki farklılıklar	33
Şekil 12. Şekil 11. İlk ve son başvuruda UIBC düzeyi arasındaki farklılıklar	34
Şekil 13. Toplam transfüzyon miktarı ile splenektomi yapılan ve yapılmayan gruplar arasındaki farklılıklar	36
Şekil 14. Ferritinin 500-1500, 1500-2500, >2500 olduğu süre dağılımı	38

KISALTMALAR LİSTESİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
BLS	: Biyomanyetik Karaciğer Duyarlılığı
BMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BMI	: Vücut kitle indeksi
CO ₂	: Karbondioksit
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DFX	: Desferrioksamin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EPO	: Eritropoet
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GI	: Gastrointestinal
Hb	: Hemoglobin
HKHT	: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HOMA	: Homeostasis Model Değerlendirmesi
HSC	: Hemopoietik Kök Hücre
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
LH	: Luteinizan Hormon
LIC	: Karaciğer Demir Konsantrasyonu
LVEF	: Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MIC	: Miyokardiyal Demir Konsantrasyonu
MR	: Manyetik Rezonans
NO	: Nitrik Oksit
NTBI	: Transferrine Bağlanmayan Demir
NTDT	: Transfüzyona Bağımlı Olmayan
O ₂	: Oksijenin
ROI	: Region Of Interest
SF	: Serum Ferritin
SFL	: Serum Ferritin Seviyesi

SQUID	: Süperiletken Kuantum Girişim Cihazı
TDT	: Transfüzyon Bağımlı Talasemi
TE	: Tromboembolik
UIBC	: Demir Bağlama Kapasitesi
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VWF	: Willebrand faktörü
α	: Alfa
$\alpha_2\beta_2$: HbA
$\alpha_2\gamma_2$: HbF
$\alpha_2\delta_2$: HbA2
β	: Beta

ÖZET

Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında T2* Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleri ile Demir Birikiminin Değerlendirilmesi, Kullandığı Şelasyon Rejimi ve Serum Demir Parametreleri ile Korelasyonu

Amaç: Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kardiyak T2* MR ile kullandığı şelasyon rejimi ve demir birikimi takibinde sık kullanılan serum demir parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı hastanesi Çocuk Hematoloji bilim dalında transfüzyon bağımlı talasemi tanısı ile takip edilen 9-25 yaş arasındaki 60 hasta yer aldı. Hastaların hepsi transfüzyon ve 1 hasta hariç şelasyon tedavisi almaktaydı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy), laboratuvar bulguları (ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi ve hemoglobün düzeyleri), semptom ve klinik özellikleri dosya kayıtlarından, hastane veri sisteminden elde edildi. Demir birikim şiddeti T2* MR değerlerine göre normal-hafif-orta-ağır olarak sınıflandırıldı. Hafif, orta ve ağır grup birleştirilerek (anormal grup) normal grup ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 28'i (%46,7) kadın, 32'si (%53,3) erkekti. Ortalama yaş $17,8 \pm 5,4$ yıl olarak bulundu. Hastaların kardiyak T2* MR süre ortalaması $42,2 \pm 52,2$ ms idi. Hastalar kalpteki demir birikim şiddetine göre gruplara ayrıldığında; 49'da (%81,7) T2* MR süresi >20 ms olup, demir birikimi normal sınırlarda idi. On bir hastada (% 18,3) anormal demiri birikimi mevcut olup, bir hastada (%1,7) hafif, 4 hastada (%6,7) orta, 6 hastada (%10) ağır demir birikimi tespit edildi. Kardiyak T2* MR sürelerine göre normal (demir birikimi olmayan) olan grubun mevcut yaş ortalaması 17 yaş (9-25) iken, anormal (demir birikimi olan) olan grubun mevcut yaş ortalaması 24 yaş (12-25) olup, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,037$). Korelasyon analizinde son başvurudaki ferritin ile kardiyak T2* MR süresi arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki görüldü ($r= -0,380$). KMR T2* süresi ile hastaların ferritin değerinin >2500 olduğu süre (ay) arasında negatif yönde zayıf ilişki görüldü ($r= -0,357$, $p=0,005$). Daha uzun süre ferritin değeri >2500 olan hastalarda KMR T2* süresi daha düşük idi.

Sonuç: Kardiyak T2* MR, talasemi majör hastalarında kardiyak demir birikiminin kantifikasyonu için değerli bir non-invaziv araçtır. Hastaların kardiyak demir birikiminin daha çok ileri yaşlarda olduğu görüldü. Talasemi hastalarında son başvurudaki ferritin düzeyleri ve takip süresince kaydedilen maksimum ferritin değer ile Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ve kardiyak T* MR süresi arasında ilişki olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: transfüzyon bağımlı talasemi hastaları, kardiyak T2* MR, Ferritin, demir yükü

ABSTRACT

Evaluation of Iron Load in Transfusion-Dependent Thalassemia Patients Using T2* Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Correlation with Chelation Regimen and Serum Iron Parameters

Objective: To investigate the relationship between cardiac T2* MRI and the chelation regimen used and serum iron parameters commonly used to monitor iron load in transfusion-dependent thalassemia patients.

Materials and Methods: In our study, 60 patients aged between 9 and 25 years, diagnosed with transfusion-dependent thalassemia and followed up at the Çukurova University Faculty of Medicine Balcalı Hospital Pediatric Hematology Department, were included. All patients were receiving transfusions, and all except one were undergoing chelation therapy. Demographic data (age, sex, body weight, and height), laboratory findings (ferritin, iron, total iron-binding capacity, and hemoglobin levels), symptoms, and clinical features were obtained from medical records and the hospital data system. The severity of iron overload was classified based on T2* MRI values as normal, mild, moderate, or severe. The mild, moderate, and severe groups were combined into an abnormal group for comparison with the normal group.

Results: Among the patients included in our study, 28 (46.7%) were female and 32 (53.3%) were male. The mean age was found to be 17.8 ± 5.4 years. The average cardiac T2* MRI values of the patients was 42.2 ± 52.2 ms. When the patients were grouped according to the severity of iron load in the heart, 49 patients (81.7%) had T2* MRI values greater than 20 ms, indicating normal iron levels. Abnormal iron load was present in 11 patients (18.3%): 1 patient (1.7%) had mild, 4 patients (6.7%) had moderate, and 6 patients (10%) had severe iron load. The average age of the normal group (without iron load) was 17 years (range 9-25), while the average age of the abnormal group (with iron load) was 24 years (range 12-25), with a statistically significant difference between the two groups ($p=0.037$). Correlation analysis showed a weak negative relationship between the ferritin level and cardiac T2* MRI values at the last visit ($r= -0.380$). A weak negative correlation was also found between the values of T2* MRI and the duration (months) that ferritin levels were above 2500 ($r= -0.357$, $p=0.005$). Patients with longer durations of ferritin levels above 2500 had lower T2* MRI values.

Conclusion: Cardiac T2* MRI is a valuable non-invasive tool for quantifying cardiac iron load in patients with major thalassemia. It was observed that cardiac iron overload tends to occur more frequently in older patients. We found a relationship between the ferritin levels with the maximum ferritin value recorded during the follow-up, myocardial iron concentration (MIC) and cardiac T2* MRI value at the last visit in thalassemia patients.

Keywords: Transfusion-dependent thalassemia patients, cardiac T2* MRI, Ferritin, iron load

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemi hemoglobinin alfa ve ya beta zincirindeki bozukluklardan kaynaklanan en sık görülen tek gen hastalığıdır. Transfüzyon bağımlı talasemi (TDT), hayatta kalmak için düzenli kan transfüzyonu gerektiren talasemi alt sınıfıdır.

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında tekrarlayan kan transfüzyonları, inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistemden artmış demir emilimi sonucu vücutta aşırı demir birikimi oluşmaktadır. Kalpte aşırı demir birikmesi, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında en sık ölüm nedeni olan kalp fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

Son yıllarda, kardiyak T2* manyetik rezonans görüntüleme, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kardiyak demir yüklenmesini tespit etmek için invaziv olmayan, güvenilir bir yöntem olarak önemli ilgi görmüştür. Bu yöntem, kalpteki demir birikiminin doğru bir şekilde ölçülmesine olanak tanıyarak, tedavi planlamasında ve prognozun belirlenmesinde önemli bir araç haline gelmiştir. Kardiyak demir birikiminin zamanında tespiti, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamakta ve hasta sağkalımını olumlu yönde etkilemektedir.¹⁻³

Çalışmamızda transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kardiyak T2* MR ile kullandığı şelasyon rejimi ve demir birikimi takibinde sık kullanılan serum demir parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi

2.1.1. Talasemilerin Tanımı

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin yapısındaki bir veya daha fazla globin zincirinin sentezlenememe veya sentezinin azalması ile karakterize edilen genetik hastalıklardır. Sentezi bozulan globin zincirlerine göre sınıflandırılırlar ve klinik olarak en sık görülenleri alfa (α) ve beta (β) talasemilerdir.⁴

2.1.2. Tarihçe

Talasemi'nin ilk tanımı, 1889 yılında Avusturyalı doktor Rudolf von Jaksch tarafından yapılmıştır. Rudolf von Jaksch-Wartenhorst yaptığı çalışmada anemi, splenomegali ve lökositozu olan bir hastayı "Anemia Infantium Pseudoleucemicum" olarak tanımlamıştır. Ancak, daha sonra hastalığın aslında bir lösemi formu olmadığına anlaşılmasıyla, hastalık "Von Jaksch Anemisi" olarak adlandırılmıştır.^{5,6} 1925 yılında Amerikalı pediatrik hematolog Dr. Thomas Cooley birkaç hasta daha bildirilmiş ve bu hastalarda yassı kemiklerde genişleme olduğu fark edilerek hastalık "Cooley anemisi" olarak adlandırılmıştır.⁷ 1932 yılında patolog George Whipple ve pediatrik Lesley Bradford vakalara Akdeniz ülkelerinde daha sık rastlanılmasına dayanarak "Thalassemia- Büyük Deniz" isminden esinlenerek "Thalas Anemia- Büyük Deniz Anemisi" adını uygun görmüşlerdir. 1938 yılında Caminopetros, hastalığın Mendel kurallarına uygun kalıtıldığını göstermiş; 1950 yılında James Neel ve Harvey Itano hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinleri tanımlamıştır. Bu çalışmalar, Pauling ve Ingram'ın öncülüğünde devam etmiş ve 1959'da Ingram, alfa ve beta talasemileri sınıflandırmıştır.⁵ 1960 yılından sonra kan transfüzyonu temel tedavi prensibi olarak kullanılmış, ilk demir şelatörü olarak desferrioksamin 1969 yılında kullanılmaya başlanmış ve tedavide bir dönüm noktası olmuştur.⁸ Hastalığın tedavisinde kemik iliği transplantasyonunun kullanılması ise 1980'li yıllarda gelişmiş ve yaygınlaşmıştır. Deferiprone, 1994 yılında, deferasiroks ise 2005 yılında oral demir şelatörü olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{8,9} Türkiye'de beta-talasemi majörlü ilk iki hasta 1941 yılında rapor edilmiştir.³ Ancak, talasemilerin bir sağlık problemi olarak dikkate alınması ve üzerinde yoğun araştırmaların başlaması 1950'li yıllara denk

gelmiştir.¹⁰ Türkiye’de hemoglobinopati ile ilgili ilk çalışmalar, Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından 1950’li yıllarda başlatılmıştır. Prof. Dr. Muzaffer Aksoy, Türk hematolojisinin öncülerinden biri olarak hemoglobinopatiler, özellikle de talasemi konusunda önemli katkılarda bulunmuştur.²

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya çapındaki nüfusun %7’sinin hemoglobinopati ile ilişkili patojenik varyantın taşıyıcısı olduğu ve her yıl yaklaşık 300.000-400.000 etkilenen bireyin (talasemi majörlü 23.000) doğduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık %70’ini orak hücre anemisi, kalanını talasemi sendromları oluşturmaktadır.^{11,12} Hemoglobinopatiler, özellikle Afrika, Akdeniz ülkeleri, Doğu ve Güneydoğu Asya gibi belirli coğrafi bölgelerde daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Ancak, nüfus göçüyle birlikte hemoglobinopatilerin görülme sıklığı geleneksel olarak endemik olan bölgelerin ötesine yayılmıştır. Günümüzde, bu genetik hastalıklar dünya çapında birçok ülkede görülmektedir.¹² Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1980’li yıllardan itibaren hemoglobin (Hb) bozuklukları ile ilgili veriler toplanmaya başlanmış, bu verilere göre, Hb bozuklukları dünya genelinde %5 sıklıkta görülmekte olup, 269 milyon talasemi taşıyıcısı olduğu saptanmıştır.¹³

Talasemi insidansının en yüksek olduğu bölgeler genellikle Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Ortadoğu, Güneydoğu Asya ve Hindistan gibi bölgelerdir. Avrupa’da talasemi insidansı %1.5 civarındadır. Talasemi, özellikle Afrika, Ortadoğu ve Güneydoğu Asya gibi sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde sıkça görüldüğünden, bu genetik bozukluğun sıtmadan korunmaya yönelik bir adaptasyon olabileceği düşünülmektedir.¹⁴

2.1.3.1. Türkiyede Talasemi

Türkiye’de ilk talasemi vakaları, Prof. Dr. S. Tavat ve Prof. Dr. E. Frank tarafından 1940 yılında bildirilmiştir. β -talasemi taşıyıcılığı insidansına yönelik ilk çalışma M. Aksoy ve Lehmann tarafından yapılmıştır.³ A. Arcasoy ve A. Çavdar’ın 1971 tarihli çalışmalarına göre, Türkiye’de β -talasemi taşıyıcılığının %2,1 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu taşıyıcılık oranının Akdeniz kıyısındaki şehirlerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir.¹⁵ Türkiye’de talasemi taşıyıcılık oranları bazı bölgelerde %10’ları

geçmektedir. Taşıyıcılığın en fazla olduğu il Antalya'dır. Ege, Akdeniz ve Trakya bölgeleri genel olarak taşıyıcılığın en fazla olduğu bölgelerdir.

Türkiye'de β -talasemi taşıyıcı sıklıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.⁹

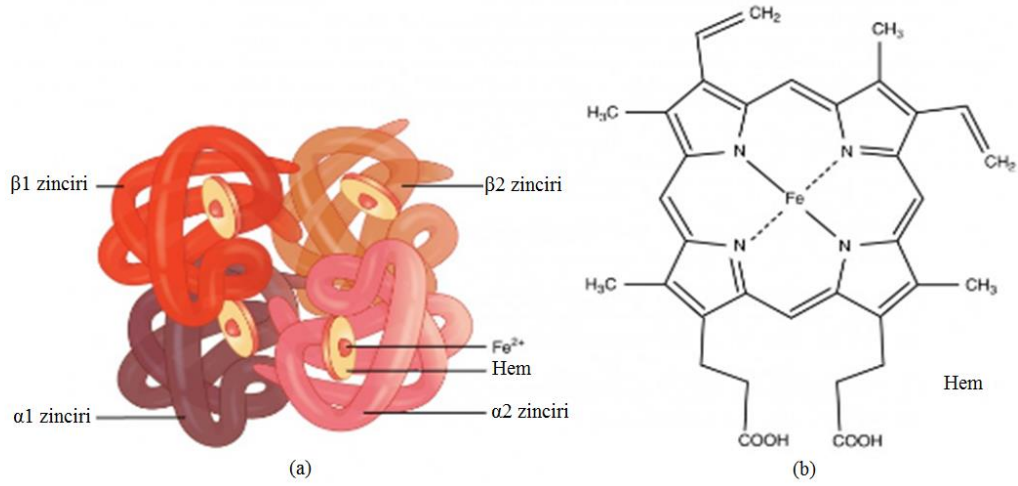
Tablo 1. Türkiye'de farklı illerde β talasemi taşıyıcılığı sıklığı¹⁶

İl	β talasemi taşıyıcılığı sıklığı
Adana	%3 -13
Antakya	%0.8 – 1.4
Mersin	%1.7 – 2.4
İzmir	%2.1-4.9
Antalya	%2-13.7
Van	%2.6
Muğla	%3.8

Türkiye Ulusal Talasemi Kaydı'na göre 2018 yılında yapılan bir çalışma, 27 merkezden elde edilen verilere dayanarak, 2046 talasemi hastasının %83,4'ünün beta talasemi hastası olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu hastaların yarısından fazlasının (%68,5) 20 yaş altı bireylerden oluştuğu belirlenmiştir. Ülkemizde 2003 yılından Hemoglobinopati Kontrol Programı uygulanmaktadır. 81 ilde 2019 yılı Kasım ayı itibari ile Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı uygulanmaya başlanmıştır. Tarama programı ile ülke genelinde 1.300.000 talasemi taşıyıcısı saptanmış, yıllık yeni vaka doğumu yürütülen çalışmalarla 400'den 100'ün altına düşürülmüştür.¹⁶

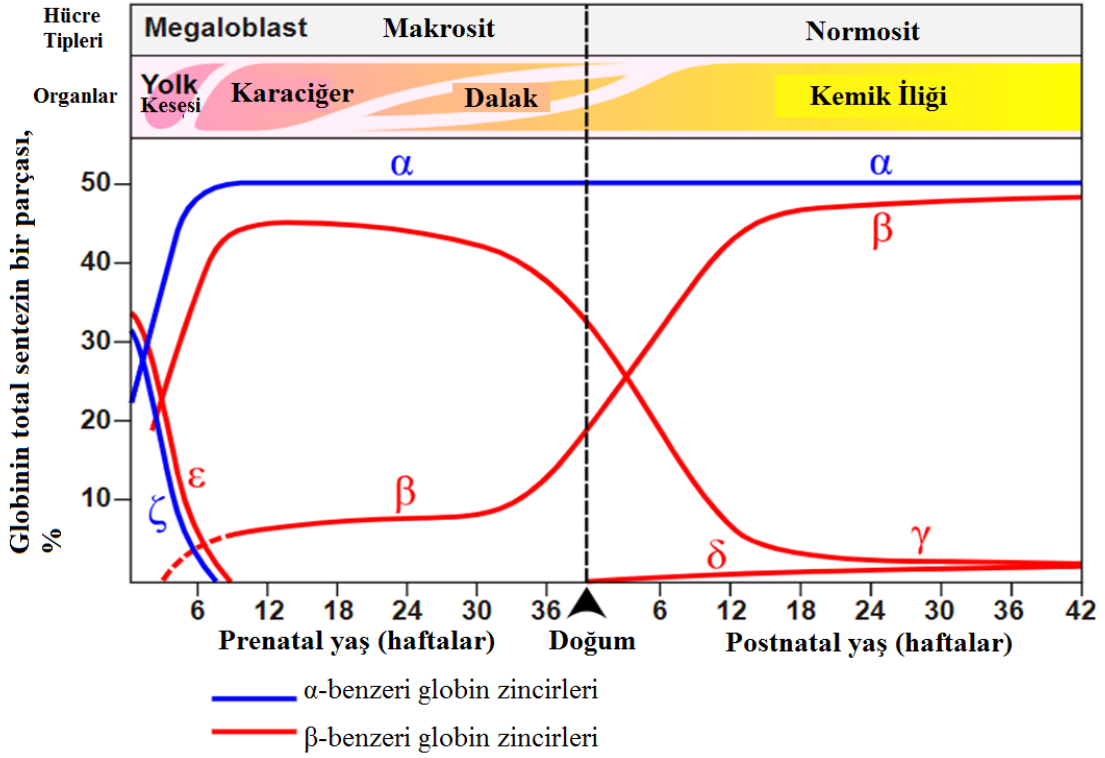
2.1.4. Hemoglobin Yapısı ve Tipleri

Hemoglobin (Hb), eritrositlerin içindeki temel protein olup oksijenin (O₂) akciğerden dokulara, karbondioksitin (CO₂) dokulardan akciğerlere taşınmasını sağlar.¹⁷ Hemoglobin molekülü tetramerik bir yapıya sahiptir; Hem ve globin proteinlerinin birleşimi ile oluşur (Şekil 1a). Hem oksijeni bağlama özelliği olan Fe⁺² (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkasından oluşur (Şekil 1b).¹⁸



Şekil 1. Hemoglobinin (a) ve HEM'in (b) yapısı¹⁹

Embriyonik, fetal ve doğum sonrası dönemin her birinde o dönemde oksijen gereksinimine göre farklı Hb sentezleri olur.²⁰ Embriyonik Hb'ler gebeliğin 3-10. haftalarında yolk sakta üretilen eritrositlerin içerisinde ilk üretilen hemoglobin tipidir. Embriyonik Hb'ler, $\zeta 2\epsilon 2$ (Gower I), $\alpha 2\epsilon 2$ (Gower II), $\zeta 2\gamma 2$ (Portland) gibi farklı globin zincirlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Gebeliğin ikinci trimesterinden sonra epsilon zincirleri görülmez. Embriyonik globin sentezi vitellus kesesinde gebeliğin 3. haftasından 8. haftasına kadar olan dönemde oluşur ancak yaklaşık 5. haftada hematopoezin başlıca yeri olan vitellus kesesinden fetal karaciğere doğru hareket etmeye başlar. Gebeliğin 10-11. haftalarında embriyonik hemoglobinler eritropoezin karaciğer ve dalakta başlaması ile azalarak kaybolur ve HbF ($\alpha 2\gamma 2$) yapımı başlar. Fetal yaşam boyunca HbF ($\alpha 2\gamma 2$) çoğunluk teşkil eden hemoglobindir (Şekil 2).



Şekil 2. İntrauterin ve doğum sonrası dönemde globin sentezindeki değişim²¹

Sağlıklı bir erişkinin hemoglobinin elektroforezinde >% 95 HbA ($\alpha_2\beta_2$), % 2-3,5 HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ve <% 2 HbF ($\alpha_2\gamma_2$) bulunur.⁷ Yaşa göre hemoglobinin yüzdeleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Yaşa göre hemoglobinin yüzdeleri²²

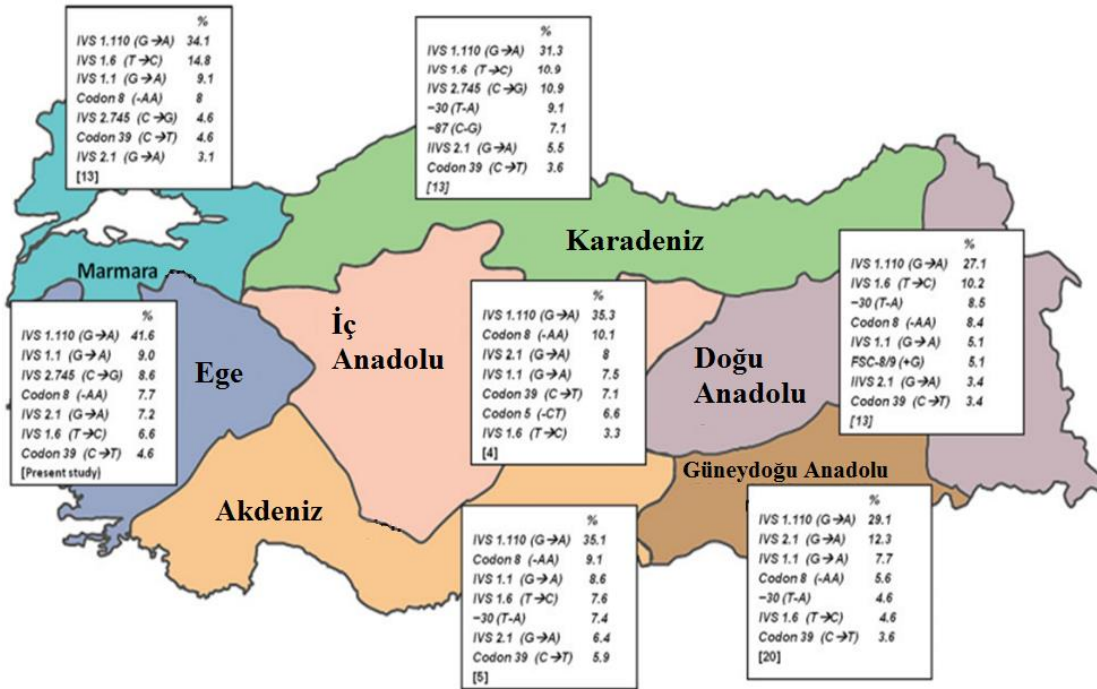
Yaş	HbA2%	HbF%	HbA%
0-7 gün	< 3.5	69-85	15-30
1 hafta-2 ay	< 3.5	60-82	20-40
1-6 ay	< 3.5	20-60	40-80
6 ay-1 yaş	< 3.5	0.5-7	87-98
1-3 yaş	< 3.5	0-2	94-98
> 3 yaş	< 3.5	0-2	94-99

2.1.5. Genetik

Hemoglobinin sentezi, iki multigen kümesi tarafından kontrol edilir: 16. kromozom üzerindeki α -benzeri globin kümesi ($5'-\zeta-\alpha_2-\alpha_1-3'$) ve 11. kromozom üzerindeki β -benzeri globin kümesi ($5'-\epsilon-G\gamma-A\gamma-\beta-3'$) embriyonik ($\zeta_2\gamma_2$ Hb Portland, $\zeta_2\epsilon_2$ Hb Gower I ve $\alpha_2\epsilon_2$ Hb Gower II), fetal ($\alpha_2\gamma_2$, HbF) ve yetişkin ($\alpha_2\beta_2$, HbA) hemoglobini üretir.²³ Bu bölgelerin tam nükleotid dizisi belirlenmiş ve çoğu hemoglobinozilerin moleküler patolojisi iyi tanımlanmıştır.²⁴ β -talasemiler moleküler düzeyde heterojendir.

β -globin zincirinde 400'den fazla mutasyon bulunmuştur; bunların çoğu nükleotid yerdeğiştirmeleri, çerçeve kaymaları veya küçük delesyonlardır.²⁵ Bunların arasında, 40 mutasyon dünya çapındaki β -talasemilerin yaklaşık %90'ını oluşturur.²⁶

Türkiye'de en sık rastlanan β -talasemi mutasyonu IVS-I-110'dur (%40). Bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39, -30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir.²⁷ Türkiye genelinde IVS-I-110'un %40 olan sıklığı, Orta Anadolu'da %50'yi geçmekte, buna karşılık Doğu ve Güney Doğu Anadolu'da %25'lere düşmektedir. Türkiye'nin coğrafi bölgeleri, mutasyon sıklığı ve çeşitliliği açısından kıyaslandığında, ülke nüfusunun %50'sini barındıran Batı Anadolu ve Akdeniz bölgelerinin, Türkiye genelindeki dağılımla uyumlu olduğu ve Kuzey, Güney ve Doğu Anadolu bölgelerinin daha az heterojen olduğu, ve kendilerine özgü mutasyonlar içerdii görülmektedir (-30, -87, FSC8/9, IVS-II-745 gibi).²⁸

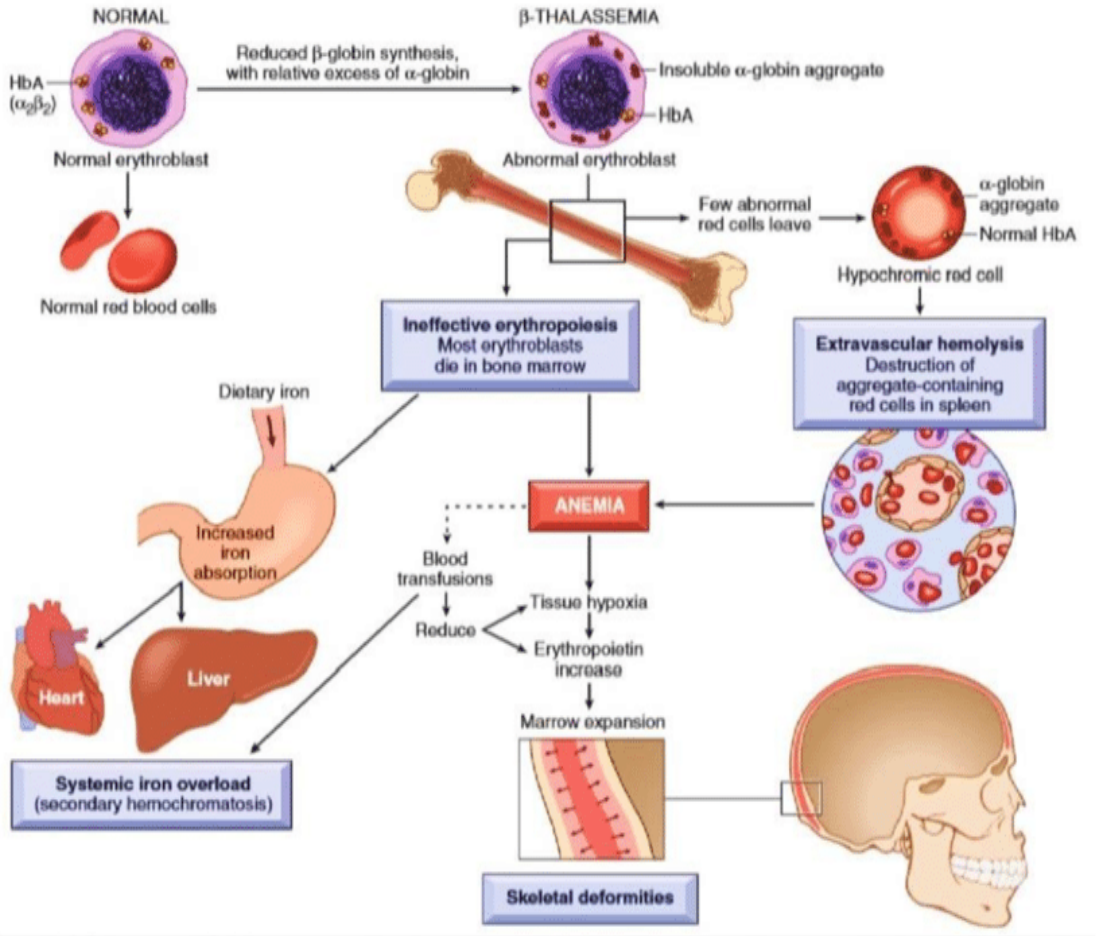


Şekil 3. Her bölge için en yaygın yedi β -talasemi mutasyonunu gösteren Türkiye haritası²⁹

2.1.6. Talasemilerin Patofizyolojisi

β -talasemide moleküler bozukluk β globin zincirinin hiç yapılmamasına veya az yapılmasına neden olur. α globin zincir yapımı normal hızda devam ettiği için α globin zincir lehine bir zincir dengesizliyi olur. Hemoglobinin yapısında birleşebilecek yeterli β globin zinciri bulamayan α globin zincirleri tetramerler oluşturamaz ve bunun yerine

kemik iliğinde büyük intrasellüler inklüzyonlar oluşturarak eritroid serinin kemik iliğinde olgunlaşmakta olan genç hücrelerinde çöker. Bu da eritrosit membranında hasar, eritroid olgunlaşmasının inhibisyonu ve erken hücre yıkımı ile etkisiz eritropoeze neden olur.³⁰ Hastalığın şiddeti, esas olarak α/β globin zincir oranı ile ilişkilidir. Mutasyon tipine göre α/β globin zincirlerindeki dengesizliğin derecesi değişiklik göstermektedir. Periferik dolaşımda membranları hasarlı eritrositler, özellikle dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken hemolize uğrar. Anormal eritrositler daima dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak hipertrofiye uğrar. Zamanla splenomegali ve hipersplenizm gelişir. İnefektif eritropoez ve hemoliz nedeni ile gelişen derin anemi doku hipoksisine yol açar. Bu durum böbreklerden eritropoetin (EPO) üretimini uyarır. Bunun sonucunda kemik iliğinde yoğun fakat etkisiz bir genişleme olur (normalin 25 ila 30 katına kadar), bu da talasemi için tipik kemik deformitelerine neden olur. Uzun süreli ve şiddetli anemi ve artan eritropoietik aktivite aynı zamanda hepatosplenomegali ve ekstramedüller eritropoez ile sonuçlanır.³¹⁻³³ β -talasemilerde önemli patofizyolojik faktörler, inefektif eritropoez, kronik anemi/hipoksi ve aşırı demir yüküdür.³⁴ Aşırı demir yükü, kan transfüzyonları veya demirin gastrointestinal (GI) sistem yoluyla artan emiliminin bir sonucu olarak demir alımının uzun süre artması durumunda ortaya çıkar.³⁵ β -talasemi majör patofizyolojisi Şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 4. β -talasemi majör patofizyolojisi³⁶

α -talaseminin patofizyolojisi farklıdır. β -globülin zinciri daha stabil olduğundan inklüzyon cisimcikleri matürasyonun daha ileri evresinde kendini göstermektedir. Kusurlu α -zinciri üretiminden kaynaklanan fazla β zincirleri, çözünür olan ve ilikte çökelmeyen β_4 moleküllerini veya hemoglobin H'yi oluşturur. Ancak kararsızdır ve yaşlı kırmızı hücrelerde çöker. Bu nedenle, α -talasemi anemisi diseritropoetik olmaktan ziyade hemolitikdir.³⁷

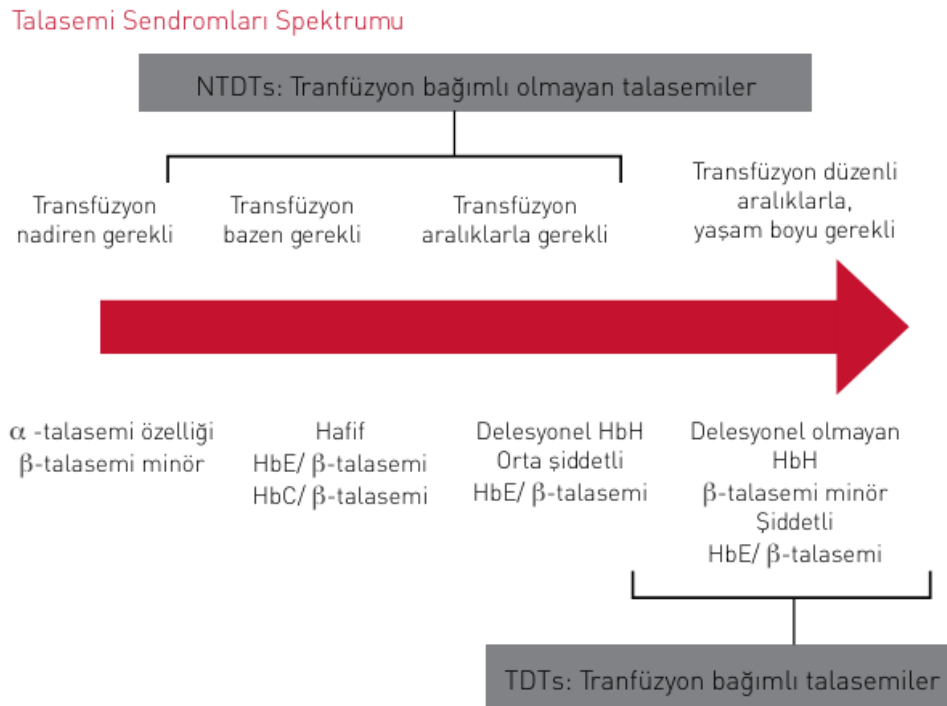
2.1.7. Talasemilerin Sınıflandırılması

Talasemiler eksik üretilen veya üretilmeyen globin zincirinin göre adlandırılırlar.³⁸ Klinikte önemli olan ve en sık görülen talasemiler, α ve β talasemilerdir.⁵ Talasemi hastalığının klinik sınıflandırması için 2012 yılında transfüzyona bağımlı olmayan (NTDT) ve transfüzyona bağımlı (TDT) terimleri önerilmiş ve Uluslararası Talasemi Federasyonu tarafından bu terminoloji kabul

edilmiştir. Bu terminolojiye göre klinik önemine ve transfüzyon gereksinimine bağlı olarak talasemi sendromları fenotipik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır:

1. Transfüzyon bağımlı talasemiler (TDT)
2. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler (NTDT).

Talasemili yeni bir hastanın TDT veya NTDT olarak ayırt edilmesi için hematolojik parametreler, özellikle bazal Hb değerleri, TDT veya NTDT tanısı koymadan önce klinik şiddeti belirlemek için en az 3 ila 6 ay takip önemlidir.²⁴



Şekil 5. Klinik önemine ve transfüzyon gereksinimine göre talasemi sendromlarının fenotipik olarak sınıflandırılması²⁴

2.1.7.1. Alfa Talasemiler

Alfa globin genleri 16. kromozomun kısa kolunda yer alır. Her bireyde dört alfa geni bulunmakta olup, bu genlerde farklı sayıdaki mutasyonlar sonucu dört farklı klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Normal dört alfa geninden biri delesyona uğradığı zaman sessiz talasemi, iki alfa geni delesyona uğradığı zaman alfa talasemi taşıyıcılığı, üç alfa geni delesyona uğradığı zaman HbH hastalığı, dört alfa geni delesyona uğradığı zaman ise Hb Bart's (hidrops fetalis) gelişmektedir.³⁹ Alfa talasemiler genel olarak gen delesyonları, daha az sıklıkta ise nokta mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır.⁴⁰

Sessiz alfa talasemi taşıyıcılığı

Alfa talasemilerin en hafif formudur ve tek gende delesyon sonucu meydana gelir; 4 genden 3'ü sağlamdır ($-\alpha/\alpha$). Bu hastalar klinik ve hematolojik açıdan normaldir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri normal sınırlardadır. Hb elektroforezi normaldir (HbA2 normal veya düşük, HbF normal).⁷

Alfa talasemi minör

Aynı kromozomda ($\alpha\alpha/--$) veya iki farklı kromozomda ($-\alpha/-\alpha$) iki α geninde mutasyon sonucu oluşur.⁴¹ Hb elektroforezinde Hb A2 düzeyi beta talasemi minörden farklı olarak normal veya düşüktür.⁴² Genellikle hafif anemi, MCV, MCH'de hafif bir azalma, hipokromi, mikrositoz ve anizopoikilositoz ile kendini gösterir.⁴³

Hb H hastalığı (alfa talasemi intermedia)

4 alfa geninden 3'ünde (oo/ao) delesyon veya inaktivasyon sonucu oluşmaktadır. Bu durum alfa zinciri üretimini ciddi şekilde bozar. Artmış hemoliz, belirgin mikrositoz ve hipokromi, hafif- orta şiddetli anemi ile karakterize alfa talasemi intermedia formudur.⁴⁴ HbH hastalığı olan hastalarda dalakta (ve daha az sıklıkla karaciğerde) büyüme, hafif sarılık ve bazen talasemi benzeri kemik değişiklikleri görülür.⁴⁵ HbH'li hastaların çoğu nadiren kan transfüzyonuna (yüksek ateş veya akut enfeksiyonlarla aktive olan hemolitik ataklar dışında), splenektomiye ve hatta standart demir şelasyon tedavisine ihtiyaç duyar ve nadiren transfüzyona bağımlı hale gelir.⁴⁶

Alfa talasemi majör

Dört α -globin geninin tamamının kaybolması ($---$) ve α -globin zinciri üretiminin olmaması fetüste hemoglobin Bart (Hb Bart) adı verilen gama-globin tetramerlerin oluşumuna yol açar. Hb Bart'ın oksijene afinitesi son derece yüksektir ve oksijeni fetüse etkili bir şekilde iletmez. Hemoglobin (Hb) Bart hastalığı α -talaseminin en ağır formudur ve hayatla bağdaşmaz. İntrauterin kan transfüzyonu yapılmazsa hidrops fetalis gelişir.⁴⁷

2.1.7.2. β -Talasemiler

Beta-talasemilere, 11.kromozom üzerindeki beta globin genindeki nokta mutasyonları veya daha nadiren delesyonlar neden olur ve bu da hemoglobinin (Hb) beta zincirlerinin sentezinin azalmasına (β^+) veya hiç olmamasına (β^0) yol açar.⁴⁸ Beta-talaseminin klinik şiddeti, alfa ve nonalfa globin zincirleri arasındaki dengesizliğin derecesiyle ilişkilidir.³³ Alfa/beta zincir dengesizliğini azaltan genetik etkenlerin eşlik etmesi beta talasemi kliniğini ve şiddetini hafifletmektedir. Çünkü beta zincirinin yanısıra alfa zincirinde de azalma olacağı için presipite olan alfa zincir miktarı azalacaktır.³¹

2.1.7.2.1. β -Talasemilerin sınıflandırılması

Sessiz β -Talasemi Taşıyıcılığı: Bir beta globin geni yalnızca kısmen ifade edildiğinde ortaya çıkar ($\beta/\beta +$). Bu şekilde sessiz taşıyıcılığa neden olan mutasyonlar arasında -101 promotör ve +1 cap bölge mutasyonları gösterilebilir. Bu hastalarda alfa/beta globin zincir sentez oranı normale yakın düzeyde olduğundan normal bir hematolojik tablo görülür.⁴⁹

Talasemi Minör (β -Talasemi Taşıyıcılığı): Beta-talasemi taşıyıcılarının β globin genlerinden birinde mutasyon mevcuttur. Bu hastalar genellikle klinik olarak asemptomatiktir. Karakteristik hematolojik özellikler; mikrositoz (kırmızı kan hücresi hacminde azalma), hipokromi (kırmızı kan hücresi Hb içeriğinde azalma), HbA2 seviyesinde artıştır.³³ Mikrositoz ve hipokromi, beta-talasemi minör ile demir eksikliği anemisinin (DEA) ortak belirtileridir.⁵⁰ DEA, HbA2 düzeyinde düşüşe neden olabilir. Bu nokta bazen özellikle birlikte görülen DEA ve β -talasemi minörde yanlış tanıya yol açmaktadır. Bu nedenle DEA arka planında β -talasemi taşıyıcılığı şüphesi bulunan olgularda DEA tedavisi sonrasında hemoglobin elektroforezi yapılması daha doğrudur.⁵¹

Talasemi İntermedia: β -Talasemi intermedia ilk kez 1955'te Rietti-Greppi-Micheli tarafından tanımlanmış ve hastalar 'hematolojik olarak minör olarak adlandırılmayacak kadar şiddetli, ancak major olarak adlandırılmayacak kadar hafif' olarak nitelendirilmiştir.¹⁸ Talasemi intermedia genotipleri büyük bir heterojenlik gösterir. Bu hastaların çoğunlukla her iki β -globin lokusları da etkilenmiş olup, homozigot veya birleşik heterozigotturlar.⁵² Talasemi intermedianın ciddiyeti, alfa ve

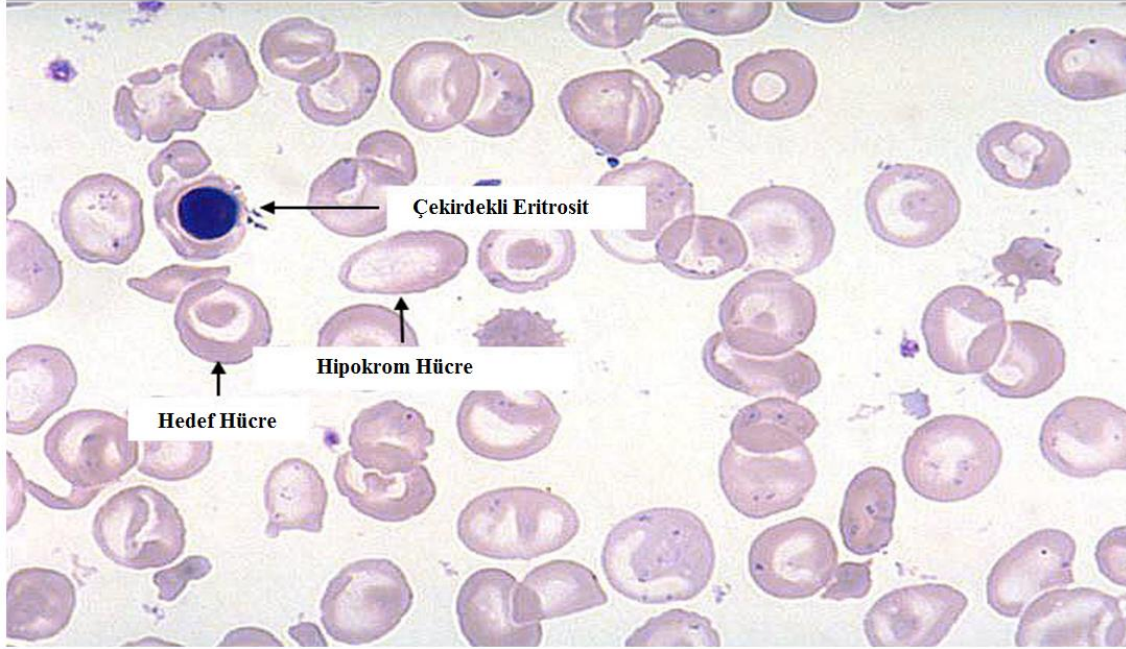
alfa olmayan zincirler arasındaki dengesizliğin derecesine ve hastalığın doğal seyrini değiştiren diğer genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Hastalar erişkin yaşa kadar asemptomatik olabilir veya 2 ile 6 yaş arasında semptomlar ortaya çıkabilir. Splenektomiye sıklıkla ihtiyaç duyulur. Talasemi intermedia hastalarının yaşamını etkileyen komplikasyonlar arasında pulmoner hipertansiyon, bacak ülserleri, psödoksantoma elastikum, safra taşları, hepatoselüler karsinom ve tromboembolik olaylar yer alır.^{33,48,53} Yaşın ilerlemesi, enfeksiyon ve hamilelik sırasında ve ya hipersplenizm geliştiğinde transfüzyon gerekli olabilir. Talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu aşağıdaki durumlarda endikedir.¹⁸

- Büyüme ve gelişmede duraklama
- Kemik deformitelerinin ortaya çıkması
- Düzeltilebilir faktörlere bağlanamayan artan anemi
- Tromboza klinik olarak anlamlı bir eğilim olduğuna dair kanıt olduğunda
- Bacak ülserlerinin varlığı
- Pulmoner hipertansiyon gelişimi
- Gecikmiş veya zayıf pubertal büyüme atağı
- İlerleyici dalak büyümesi.

Hastalarda kan transfüzyon yapılmasa dahi, aşırı demir yükü, esas olarak etkisiz eritropoez nedeniyle artan bağırsak demir emiliminden kaynaklanır. Bu nedenle, hastaların demir birikimi açısından serum ferritin ve karaciğer biyopsisi ya da T2*/R2* MR ile karaciğer demir birikimlerinin izlemi ve birikimin bu hastalar için belirlenen eşik değerlerin üzerine çıkması durumunda demir şelasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir.⁵⁴

Talasemi Majör: Beta talasemi major, beta-globin geninin homozigot mutasyonundan (β^0 talasemi) kaynaklanır ve beta zincirlerinin tamamen yokluğuyla sonuçlanır. Mutasyona uğramış iki beta hemoglobin geniyle doğan bebekler genellikle doğumda sağlıklıdır ancak hastalık, 6 aydan sonra fetal hemoglobinin (Hb-gamma) kaybolup yerini yetişkin Hb'ye bırakmasıyla ortaya çıkmaya başlar.⁵⁵ Bu hastalar genelde 6-24 ay arasında şiddetli anemi, zayıf kilo alımı, büyümede duraklama, hafif sarılık ve hepatosplenomegali nedeniyle başvururlar.⁵⁶ Hematolojik tanı, azalmış hemoglobin düzeyine (<7 g/dL) ve çok düşük MCH'ye (<20 pg) dayanmaktadır. Periferik yaymada belirgin poikilositoz (speküle gözyaşı damlası hücreleri), hedef hücreler ve çok sayıda eritroblast ile birlikte ciddi eritrosit morfolojik değişiklikleri

görülür. Eritroblast sayısı aneminin derecesi ile ilişkilidir ve splenektomi sonrası belirgin şekilde artar.⁴⁸



Şekil 6. β -talasemi majörlü bir hastanın periferik yayması¹⁹

β -talasemi majorun klasik formunda (homozigotlar β), hemoglobin analizinde HbA yoktur ve HbF toplam hemoglobinin %92-95 oluşturur. $\beta/\beta+$ çift heterozigotluğuna bağlı talasemi majör formlarında HbA düzeyleri %10 ile 30 arasında, HbF düzeyleri ise %70 ile 90 arasında değişkenlik gösterebilir.⁵⁷

Talasemi majörlü hastalarda genellikle yaşamın ilk iki yılında ciddi anemi görülür ve düzenli kan transfüzyonu gerektirir.⁴⁸ β -talasemi majör tanısı 24 aylıkken konulursa ve minimum hemoglobin konsantrasyonunu 9,5-10,5 g/dL düzeyinde tutacak düzenli bir transfüzyon programı başlatılırsa, büyüme ve gelişme en az 10-11 yaşına kadar normal şekilde ilerler.⁵⁶ Yetersiz transfüzyon alan hastalarda kemik iliği ve ekstramedüller bölgede aşırı eritropoez ile ilişkili hipertrofi gözlenir. Ekstramedüller eritropoetik dokular başta toraks ve paraspinal bölgeler olmak üzere, kafatası ve yüzde karakteristik deformitelere, osteopeniye ve kemiklerde demineralizasyona yol açarak kırılmaya yatkın hale gelebilir.^{58,59} Bu hastalarda inefektif eritropoez nedeniyle artmış intestinal demir absorpsiyonu ve düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemokromatozis) organ yetmezliklerine yol açmaktadır.⁶⁰

Talasemi major'a benzer ancak daha hafif klinik bulgularla daha geç yaşta başvuran kişilerde beta-talasemi intermedia'dan şüphelenilmelidir.⁵⁷

Tablo 3. β -Talasemi majör ve intermedia karşılaştırılması⁶¹

	Talasemi Majör	Talasemi İntermedia
Klinik Başlangıç yaşı (yıl) Karaciğer/dalak büyümesi	<2 Ağır	>2 Orta-ağır
Hematolojik Hb düzeyi (g/dL) HbF (%) HbA2 (%)	6-7 >50 <3,5	7-10 10-50 (% 100'e kadar olabilir) >3,5
Genetik Ebeveynler	Her iki taşıyıcıda HbA2 artmış	Biri veya her ikisi atipik taşıyıcı: - Yüksek HbF β -talasemi - Sınırdaki HbA2
Moleküler Mutasyon türü α -talaseminin ortak kalıtımı Hereditör HbF rezistansı $\delta\beta$ -talasemi G γ Xmn1 polimorfizmi	Ağır Yok Yok Yok Yok	Hafif/sessiz Var Var Var Var

2.1.8. β - Talasemi Majör Komplikasyonları

2.1.8.1. Aşırı demir yükü

Beta talasemi majörde tekrarlayan kan transfüzyonları vücut dokularında aşırı demir birikmesine yol açar. Bu ikincil aşırı demir yükü, eritrositler içinde reaktif oksijen türlerinin artan üretimiyle oksidatif strese yol açan peroksidatif hasardan sorumludur.⁶² Transfüze edilen her ünite kan 200-250 mg demir içerdiğinden ve insan vücudunun fazla demiri aktif olarak atacak bir mekanizması olmadığından, aşırı demir yüklenmesi kronik transfüzyon tedavisinin kaçınılmaz bir sonucudur.⁶³ Transfüze edilen yaşlanmış eritrositler, retiküloendotelial makrofajlar tarafından fagosite edilir. Sonuç olarak, transferrine bağlanmak üzere kararsız hücrel demir plazmaya salınır. Transferrin bağlanması doyuma ulaştıktan sonra transferrine bağlanmayan demir (NTBI), kalsiyum kanalları yoluyla karaciğere (hepatositler), kalbe (kardiyak miyositler) ve endokrin bezlerine kolaylıkla taşınır. Demirin farklı organlarda birikmesi, aşırı demir yükünün farklı klinik komplikasyonlarına yol açar.⁶⁴ NTBI, serbest radikallerin oluşumunu katalize ederek oksidatif strese ve mitokondri, lizozom, lipid membranlar, proteinler ve DNA'da hasara neden olur.⁶⁵ Fazla demir ilk olarak vücudun en büyük demir deposu kaynağı olan karaciğer organında depolanır. Daha sonra diğer endokrin parankimal

organlar ve miyokart hücrelerinde depolanmaya devam eder. Demir birikimi bu dokularda hasara ve fonksiyon kayıplarına neden olur. Tedavi edilmezse ağır morbidite ve mortaliteye neden olur. Yeterli ve uygun şelasyon tedavisi olmayan talasemi hastalarında kalp yetmezliği başlıca ölüm nedenidir. Talasemideki mortalite ve morbitide şelasyon tedavisine uyumla yakından ilişkilidir.⁶⁶⁻⁶⁸

2.1.8.2. Hematolojik Komplikasyonlar

Hipersplenizm ve safra taşları: Talasemi majör hastalarında inefektif eritropoez ve anormal eritrositlerin tutulması nedeniyle dalak boyutları artar. Büyüyen dalak nedeniyle sadece eritroid seri değil kanın tüm şekilli elemanları yıkıma uğramaya başlar, bu durum hipersplenizm olarak adlandırılır. Hastalarda aneminin yanı sıra nötropeni, trombositopeni görülebilmektedir. Bu durumda splenektomi kararı alınmakta ancak splenektomi sonrası enfeksiyonlara yatkınlık gelişmesi dışında, büyük bir demir havuzunun vücuttan uzaklaştırılmasıyla doku ve özellikle kardiyak demir birikimi konusunda risklerin artabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur.⁶⁹ Artmış periferik hemolize bağlı olarak da safra taşlarında önemli artış olmaktadır. Splenektomi uygulanan hastalarda safra kesesinde taş saptanması durumunda eş zamanlı kolesistektomi de önerilmektedir.⁷⁰

Tromboembolik Komplikasyonlar: Bu hastalarda hiperkoagulabilite durumuna katkıda bulunan çeşitli faktörler vardır. Çoğu durumda, bu anormalliklerin bir kombinasyonu klinik tromboza yol açar.⁷¹ β -TM hastalarında tromboembolinin risk faktörleri arasında anormal eritrositlerin fosfatidilserine maruz kalması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun artması, endotel mikropartiküllerin yükselmesi ve endotel aktivasyonunun artması, hemolize ikincil nitrik oksit (NO) azalması, splenektomi sonrası trombosit sayısının ve çekirdekli eritrositlerin artması, hemokromatozun neden olduğu organ disfonksiyonu yer almaktadır.⁷² TM tanılı hastalarda trombosit fonksiyon bozuklukları, endotelial inflamasyon ve oksidatif strese bağlı artan trombin üretimi gibi nedenlerle tromboza eğilim ciddi şekilde artmaktadır.⁷³ Talasemi major tanılı hastalar artmış tromboembolik (TE) olay açısından önemli bir risk grubunda yer almaktadırlar. Bu hastalarda genç yaşlarda periferik arterial ve venöz trombozlar olduğu kadar, geçici ve tekrarlayan iskemik serebral ataklar ve inme atakları olan vakalar tanımlanmıştır. Bunun nedenini açıklamak amacı ile yapılan çalışmalarda dolaşımdaki trombosit agregasyonunun artışı, trombosit ömrünün kısaldığı

gösterilmiştir.⁷⁴ Talasemi hastalarının serum ve plazmalarında endotelial adezyon proteinlerinin (hücreler arası adezyon molekülü-1 [ICAM-1], E-selektin [ELAM-1], vasküler hücre adezyon molekülü-1 [VCAM-1], von Willebrand faktörü [VWF] ve trombomodulin) yüksek seviyelerinin tespit edilmesi, endotelial aktivasyon veya hasarın hastalığın bir özelliği olabileceğini düşündürmüştür.⁷⁵ Az gelişmiş ülkelerde, düzenli transfüzyon almayan ve şelasyon tedavisini düzenli kullanamayan talasemi majörlü hastalarda VTE riskinin fazla olduğu bildirilmiştir. Antikoagülasyon tedavisi genel olarak inme öyküsünün eşlik ettiği durumlarda önerilir ancak antikoagülasyon tedavisinden önce risk/fayda oranının dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır.⁷⁶

2.1.8.3. İskelet değişiklikleri

Beta talasemi hastalarında kemiklerle ilişkili komplikasyonlar, kemik iliği kavitesinin genişlemesi ve kemik korteksinin incilmesi nedeniyle oluşmaktadır. Bu hastalarda kemik iliği genişlemesi ve ekstramedüller hemopoez, orijinal olarak Cooley tarafından tanımlandığı gibi, kranyal ve yüz kemiklerinin mongoloid görünüme sahip klasik genişlemesiyle sonuçlanmaktadır.⁷⁷ Ciddi şekilde etkilenmiş hastalarda kafatasında diploe boşluklarında genişleme, trabekülalarda vertikal düzenlenme olur ve grafilerde saç gibi görülebilir (“hair on end” işareti) (Şekil 7).⁷⁸



Şekil 7. β -TM’li bir çocuğun yüz görünümü.⁷⁹ Yan grafide “hair on end “ işareti

Düzenli ve yeterli transfüzyonun başlaması kemik genişlemesinin durmasına, hatta yaşamın ilk yıllarında kemik anormallikleri geri dönüşümlü olmasına olanak tanır.

Transfüzyon öncesi ortalama hemoglobinin düzeylerinin yeterli olması gereklidir (9-9,5 g/L).⁸⁰ Demir şelasyonu olmadan tekrarlanan transfüzyon artmış serum demirinin sinoviyumda ve eklem kıkırdaklarında birikmesi ile de iskelet değişiklikleri oluşabilmektedir. Desferrioksamin (DFX) ile demir şelasyon tedavisi hemosiderozu önler, ancak ağırlıklı olarak hızlı büyüyen uzun kemikleri, özellikle de distal ulnayı etkileyen ve fizik-metafiz birleşiminde düzensizlik ve skleroz ile metafizde yaylanmaya neden olan bir iskelet displazisine neden olur. Bu nedenle transfüzyon rejimi ile demir şelasyon tedavisinin dikkatli bir şekilde dengelenmesi gerekmektedir.⁸¹

β -talasemi hastalarının kemik mineral döngüsünde artan rezorptif hızlar ve osteoblast aktivitesinin baskılanmasıyla birlikte bir dengesizlik sergiler, bu da lomber omurgada daha belirgin olan kemik mineral yoğunluğunun (BMD) azalmasına neden olur.⁷⁷ β TM'de osteopeni/osteoporozun ana nedeni olduğu düşünülen osteoblast aktivitesindeki bozuklukların yanı sıra, osteoklastların artmış aktivasyonu da katkıda bulunan bir faktör olarak öne sürülmektedir.⁷⁸

2.1.8.4. Endokrin Komplikasyonlar

Çoklu transfüzyon yapılan talasemi majör hastalarında aşırı demir yüküne bağlı olarak ciddi endokrin komplikasyonlar gelişebilir.⁸² Talasemi hastalarında görülen başlıca endokrin komplikasyonlar büyüme, cinsel gelişim ve fertilitate bozuklukları, diabetes mellitus, hipotiroidizm, anormal kemik mineralizasyonu ve adrenal yetmezliktir.⁸³ Puberte gecikmesi ve hipogonadizm, sırasıyla aşırı demir yükünün en sık görülen endokrin komplikasyonlarıdır.⁸⁴ Komplikasyonlara yönelik tarama testleri ve büyüme-gelişmenin sıkı takibi önerilmektedir. Yıllık endokrin taramasına 9 yaşından itibaren veya klinik olarak endikasyon var ise (örn. boy kısalığı) daha erken bir zamanda başlanmalıdır. Aşağıdaki testler ve değerlendirmelerin yıllık olarak yapılması tavsiye edilir:⁸⁵

- Tiroid hastalıkları açısından; Serum TSH ve serbest T4.
- Kalsiyum ve kemik metabolizması açısından; Serum kalsiyumu, iyonize kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkalen fosfataz (ALP)
- Glukoz metabolizma bozukluğu açısından; açlık plazma glukozu (APG), Homeostasis Model Değerlendirmesi (HOMA) ve OGTT
- Büyüme taramasında serum IGF-I ve IGF BP-3, büyüme hormonu salgılanması ve beslenmenin yararlı göstergeleridir; kronik karaciğer

hastalıkları ve yetersiz beslenmenin bu hormonların salgılanmasına müdahale edebileceği akılda tutulmalıdır.

- Kemik yaşı (el bileği grafisi).
- Platispondiloz veya metafizeal kırıkta displazi değişikliklerinin varlığını dışlamak için vücut orantısızlığı olan TM'li hastalarda tibia ve omurganın radyografileri değerlendirilmelidir.
- Pubertal yaş grubunda luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve seks steroidleri.

2.1.8.5. Solunum sistemi komplikasyonları

Son 20 yıldır üzerinde çalışılan bir konu olmasına rağmen talasemili çocuklarda solunum fonksiyon anormalliklerinin doğası ve patogenezi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Akciğerler de aşırı demir yüklenmesinden etkilenen organlar arasındadır, ancak asemptomatik hastaların çoğu kapsamlı bir şekilde araştırılmadığından, otopsi çalışmalarında demir birikimi belirtileri bulunmuştur.⁸⁶ Landing ve ark.'nın 1987 yılında yaptıkları çalışmada TM hastalarının bazılarında pulmoner hemosiderozis, alveolar septa ve kan damarlarında birikim olduğu ve bu bulguların restriktif akciğer hastalığına neden olabileceği öne sürülmüş, ancak daha sonra Grisaru ve arkadaşlarının yaptıkları altı vakalık otopsi incelemelerinde sadece bir hastada hemosiderin birikimi olduğu gösterilmiştir.^{87,88} Talasemide akciğer fonksiyon bozukluğu için çeşitli patolojik mekanizmalar, örneğin akciğer fibrozisi ve/veya aşırı demir yüklenmesine bağlı interstisyel ödem, kronik hipoksemik duruma bağlı anormal alveolar büyüme, karaciğer büyümesi nedeniyle diyafram yükselmesi veya talasemi majörde bilinen hiper pıhtılaşma durumuna bağlı olarak pulmoner arterlerin mikro-embolizasyonu araştırılmış, ancak kesin etiyolojisi ve patogenezi hala bilinmemektedir.⁸⁹

2.1.8.6. Hepatik komplikasyonlar

Hepatositler vücuttaki ana demir depolama bölgeleridir. Vücutta depolanan demirin (ferritin ve hemosiderin) yaklaşık 1/3'ü karaciğerde bulunur. Fazla demirin atılması için hiçbir biyolojik mekanizma mevcut değildir. Aşırı demir yükü toplam vücut demirinin artması olarak tanımlanır ve karaciğer en çok etkilenen organdır.

Güvenli demir tutulumu seviyesi aşıldığında, depolama proteini ferritin denatüre olur ve hepatositlerin sitoplazmasına büyük miktarda demir iyonu salınır. Karaciğerde demir birikmesi hepatosit hasarına ve fonksiyon bozukluğuna yol açarak fibrozis gelişimine neden olur.⁹⁰ Transfüzyon sonucu gelişen viral hepatitler de, kronik karaciğer hastalığı gelişmesine sebep olur. Yapılan çalışmalarda, demir yükü fazla olan hastalarda antiviral tedavinin etkinliği azaldığı, enfeksiyonla ilişkili siroz ve hepatoselüler kanserin daha erken yaşlarda görüldüğü gösterilmiştir.⁹¹

2.1.8.7. Kardiyak komplikasyonlar

Aşırı demir yükü olan hastalarda yaşamı tehdit eden morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri kalp yetmezliği ve ciddi aritmilerdir.⁹² Kardiyak komplikasyonlara hala temel olarak miyositlerdeki kronik demir birikimi neden olmaktadır; bu da oksidatif strese artışa, miyosit hasarına neden olur, miyokardiyal fibrozisin artmasına ve kalp kasılmasının azalmasına neden olur.⁶⁷ Kalp yetmezliği 10 yaşından sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak optimal tedaviyle kalp yetmezliği genellikle yaşamın üçüncü veya dördüncü on yılında ortaya çıkar.⁹³ Düzenli transfüzyon almayan hastalarda uzun süreli anemi nedeniyle ilk başlarda periferik damar direnci düşer ve kardiyak output artar, ardından izlemde venöz dönüş artar ve kalp boşluklarında genişlemeye neden olur. Aynı zamanda bu hastalarda anemiye bağlı yüksek kardiyak debi sonucu pulmoner vasküler hasar meydana gelir. Kalp ileti sistemlerinde de demir birikmesi sonucu ekstra atrial ve ventriküler atımlar, paroksizmal atrial tasikardi, flutter ve fibrilasyon görülebilir. TM ile takipli hastalarda görülen diğer iki ciddi kardiyak komplikasyon, perikardit ve miyokardit, demir yükünün neden olduğu viral enfeksiyon duyarlılığıyla ilişkilidir.⁹⁴

Hemoliz ile ortaya çıkan eritrosit membran parçacıklarının, hem ve serbest demirin endotel tabakasında oksidatif strese neden olduğu da gösterilmiştir. Bunlarla birlikte bu olgularda endotelial nitrik oksit (NO) azalmasının da vasküler patolojinin ortaya çıkmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Her ne kadar damarsal patolojiler gösterilse de talasemili olgularda kalp yetersizliğinin genellikle demir birikimine veya viral miyokarditlere bağlı geliştiği ileri sürülmektedir.⁹⁵

Bazı çalışmalarda serum ferritin düzeyinin 2500 mg/L altında tutulmasının, talasemi hastalarında kardiyak nedenli ölüm riskinin azalttığı bildirilmesine rağmen,

ferritin düzeyi bu değerin altında olan birçok hastanın kalp yetersizliğinden öldüğü de bildirilmektedir.⁹⁶

Şelasyon tedavisinin bulunmasından önce, ikinci on yılda kalp hastalığı kaçınılmazdı ve hala yaşlı hastalarda veya şelasyon tedavisine yeterince uyum sağlamayan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, 7 veya 8 yaşlarından başlayarak her yıl elektrokardiyogram, ekokardiyogram, 24 saatlik Holter monitörü ve kardiyak T2* MR ile kardiyak durum değerlendirilmesi yapılması oldukça önemlidir.⁹²

2.1.9. B - Talasemi Majörde Tedavi

Konvansiyonel tedaviler (kan transfüzyonu ve demir şelasyonu) hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını iyileştirmektedir, ancak allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) şu anda beta-talasemi hastaları için kesin bir tedavi umudu sunmaktadır. Hastalara gerekli endikasyonların varlığında splenektomi ve destek tedavileri de uygulanmaktadır.⁹⁷

2.1.9.1. Transfüzyon

Talasemi tanısı doğrulandıktan sonra şiddetli anemi durumunda kan transfüzyonu tedavisine başlanmalıdır. Ancak Hb > 7 g/dl olan bireylerde büyüme geriliği, splenomegali artışı, yüz kemik değişiklikleri gibi çeşitli klinik anlamlı ekstramedüller hematopoez bulguları olması halinde transfüzyon tedavisi başlanır.⁹⁸ Kan transfüzyonu için hastanın ABO ve Rh grupları (olanaklı ise subgrupları da) uygun, yedi günden fazla beklememiş, viral belirteçleri (HBV, HCV, HIV) çalışılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır.⁹⁹ Transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyini 9 ila 10 g/dL arasında ve ekstramedüller hematopoezi baskılamaya yetecek düzeyde tutmak için her 3 ila 4 haftada bir 15-20 mL/kg oranında kan transfüzyonları uygulanır.¹⁰⁰ Transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyi 14 g/dL'yi geçmemelidir. Bu, organların fonksiyonlarının bozulmasını, büyümenin gecikmesini ve ayrıca normal yaşam kalitesine ve aktivitesine yol açabilecek kemiklerdeki deformiteleri engeller.⁷⁹ Aşırı demir yükü, düzenli kan transfüzyonlarında kritik bir sorun olduğundan, vücudun demir yükünün izlenmesi çok önemlidir.¹⁰⁰

2.1.9.2. Şelasyon tedavisi

Düzenli kan transfüzyonu yapılması durumunda, her bir eritrosit süspansiyonu ortalama 200 mg demir içerir ve bu da günde 0,3-0,6 mg/kg demir birikmesine neden olur.¹⁰¹

Aşırı demir yükünün kardiyak, endokrin ve karaciğer komplikasyon riskini azaltmak ve TDT'de genel sağkalımı iyileştirmek için şelasyon etkili bir tedavi yöntemidir. Tüm kılavuzlar, hastalara 10 veya daha fazla transfüzyon aldıktan sonra veya serum ferritin düzeyi >1.000 ng/ml'ye ulaştıktan sonra demir şelasyon tedavisinin başlatılmasını önermektedir.¹⁰² Bir şelatörün seçilmesindeki temel kriterler, iyi bir tedavi uyumu ile birlikte etkinliği ve uzun vadeli güvenliğidir. Şelatör ilaçlar toksik demiri alır ve idrar ve/veya dışkı yoluyla uzaklaştırır. İyi bir demir şelatörü, doku penetrasyonu iyi, metabolizması yavaş, demirin geri salınımına izin vermeyen, ferrik demir (Fe³⁺) affinitesi ve spesifitesi yüksek, etkinliği yüksek, toksik olmayan, çok uzun vadeli güvenli, kullanımı kolay, demir bağımlı enzim sistemleri ile etkileşmeyen nitelikte olmalıdır.¹⁰³

Günümüzde demir şelasyonu için kullanılan desferoksamin, deferipron ve deferasiroks olmak üzere üç temel şelatör bulunmaktadır.

Desferoksamin (Desferal ® veya desferrioksamin; DFO), 1970'lerden bu yana standart demir şelatörü olmuştur. DFO, transfüzyonel hemosideroz için hem güvenli hem de etkilidir. Altı dişli bir şelatördür, demiri sıkı bir şekilde bağlar ve demir-DFO kompleksi hem idrar hem de dışkıyla atılır.¹⁰⁴ DFO, plazma yarı ömrünün kısa olması (dakika) ve oral yoldan aktif olmaması nedeniyle uzun parenteral infüzyonlar halinde uygulanır. Önerilen yöntem, haftada en az 5 gün, 8-12 saat boyunca %10 DFO solüsyonunun yavaş subkutan infüzyonudur. Ortalama günlük dozlar iskelet büyümesi tamamlanana kadar 40 mg/kg'ı aşmamalıdır.²⁴ Desferoksaminin doza bağlı karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma ve hipotansiyon, kronik tedaviye bağlı görsel ve işitsel nörotoksisite gibi yan etkileri, var. Buna göre, yıllık göz ve işitme muayenesi yapılması tavsiye edilir.¹⁰⁵

Deferipron (Ferriprox ®, Kelfer ®, GPO-L-ONE ® ; DFP), insanlarda ilk kez 1987'de kullanılan, oral olarak aktif bir hidroksipiridinondur. Deferipron, iki dişli bir şelatördür (bir demir iyonunu çevreleyen 3 molekül).¹⁰⁴ Deferipron'un plazmadaki yarı ömrü 1,5-3 saattir ve gastrointestinal sistem tarafından emilir. Dozun günlük 75 mg/kg, yemek zamanlarıyla birlikte üç ayrı dozaj halinde sözlü olarak uygulanması tavsiye

edilir ve bu doz günde 100 mg/kg artırılabilir.⁹² Deferipron, hücre zarlarına deferoksaminden daha hızlı sızar ve hücre içi demiri şelatlama yeteneğine sahiptir. Birçok çalışmada deferipronun kardiyak demir yükünü azaltmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirmede ve kardiyak disfonksiyon prevalansını azaltmada deferoksaminden önemli ölçüde daha etkili olduğu gösterilmiştir. En önemli yan etkileri, agranülositoz (%0,5), nötropeni (%9), trombositopeni (%45'e kadar) ve artropatidir (%20) ve tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Deferipron tedavisi gören hastalarda kan sayımlarının düzenli olarak izlenmesi önerilir.¹⁰⁶

Deferasirox (Exjade®, Asunra®; DFX), en yeni oral demir şelatörüdür. 2005 yılında onaylanan DFX, oral alınan, yüksek biyoyararlanıma sahip ve gastrointestinal sistemden absorbe olan bir şelatördür. Oral alımından sonra yarılanma ömrü 8-16 saat olup, demirin büyük oranda dışkı ile atılımını sağlar.¹⁰⁷ Deferasiroksun başlangıç dozu 20 mg/kg/gün olup, hastanın yanıtına ve tedavi hedefine göre her 3-6 ayda bir 5-10 mg/kg/gün'den 40 mg/kg/gün'e kadar artırılabilir.¹⁰⁸ Yan etkiler arasında ishal, mide bulantısı, karın ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, döküntü ve serum kreatinin düzeyinde artış sayılabilir. Yaygın olmayan ancak potansiyel olarak ciddi yan etkiler böbrek yetmezliği, gastrointestinal kanama, kemik iliği baskılanması ve Stevens Johnson sendromu dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.¹⁰⁹ Transaminazlarda açıklanamayan ilerleyici artış, serum kreatinin düzeyinde artış veya GI semptomalar olması durumlarında DFX'in kesilmesi gerekebilir.⁹² Tablo 4'de demir şelatör ilaçlarının kullanım şekli ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4. Şelatörler ve özellikleri¹¹⁰

	Desferoksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasiroks (DFX)
Şelatör:demir bağlama oranı	1:1	3:1	2:1
Uygulama yolu	subkutan veya intravenöz	Oral	Oral
Demir atılımı	İdrar, dışkı	İdrar	Dışkı
Plazma yarılanma ömrü	20 Dakika	1-3 saat	8-16 saat
Doz	40 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
Yan etkiler	Lokal reaksiyonlar, iştihayı bozukluğu, kemik anomalileri pulmoner, alerjik, nörolojik etkiler, yersinia enfeksiyonu riski	Gastrointestinal rahatsızlık, nötropeni/agranülositoz, artralji, karaciğer enzimlerinde yükselme, çinko eksikliği	Gastrointestinal rahatsızlık, transaminazlarda artış, karaciğer yetmezliği, gastrointestinal kanama, serum kreatinininde artış, proteinüri, döküntü
Avantajları	36 yıllık deneyim	Kardiyak demirin uzaklaştırılması için en iyisi	Günde bir kez uygulama
Dezavantajları	Yönetim şekli, uyum eksikliği	İlk yılda haftalık kan sayımı takibi	Maliyet

2.1.9.3. Splenektomi

Uygun şekilde transfüzyon uygulanmayan hastalarda artmış inefektif eritropoez sonucunda splenomegali gelişir. Splenomegali erken evrelerde birkaç ay yeterli transfüzyon programı ile geri dönüşümlü olabilir. Ancak geri dönüşümlü olmayan semptomatik vakalarda belirli endikasyonlarla splenektomi uygulanabilir. TM'de splenektominin ana endikasyonları, yıllık transfüzyon ihtiyacında artış (200-220 ml/kg/yıl üzerinde), sitopenilerle birlikte hipersplenizm gelişmesi, sol üst kadran ağrısı ya da erken doyumluk hissi gibi eşlik eden belirtiler, olası splenik ruptür riski için endişe uyandıracak düzeyde masif splenomegalidir.¹¹¹ Splenektominin başlıca komplikasyonları; sepsis, trombofili, pulmoner hipertansiyon ve demir yüklenmesidir.¹¹²

Retiküloendotelyal sistemin bir parçası olan dalak demir birikimi için bir rezervuar oluşturur. Splenektomi bu rezervuarı ortadan kaldırarak diğer dokularda demir birikimi ve buna bağlı organ hasarını artırabilir.^{108,113} Splenektomili hastalarda en sık karşılaşılan enfeksiyon etkenleri, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip B ve Neisseria meningitidis olup bu ajanlara karşı operasyondan 2 hafta önce ve sonrasında her 3-5 yılda bir immünoprofilaksi yapılması önerilir. TIF ve Kanada kılavuzları göre splenektomi sonrası antibiyotik profilaksisinin süresi 5 yaşına kadar sürdürülmelidir, ancak bu yaşın ötesinde süre tartışmalı olmaya devam etmektedir. TIF ve ABD kılavuzları ayrıca yıllık grip virüsü aşısını da önermektedir. Tüm kılavuzlar, splenektomi sonrası ağır enfeksiyonların yanı sıra venöz tromboz ve pulmoner hipertansiyon riskinde artış gözlemi göz önüne alındığında, doktorların temkinli bir yaklaşım benimsemesi ve splenektomiyi belirli endikasyonlarla sınırlaması gerektiği konusunda hemfikirdir. Ayrıca fulminan postsplenektomi sepsisi riskinin çok daha yüksek olması nedeniyle 5 yaş altı çocuklarda splenektomiden kaçınılmasını önermektedir. Tüm kılavuzlar trombositozlu hastalarda perioperatif olarak tromboprofilaksiyi önermektedir.¹⁰²

2.1.9.4. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)

Bir talasemi hastasına ilk kez 1982'de başarıyla uygulanmaya başlanan HKHT, talasemi majör hastaları için mevcut tek iyileştirici (küratif) tedavi yaklaşımıdır.¹¹⁴ Talasemide allojenik hemopoietik kök hücre (HSC) transplantasyonunun temeli, etkisiz

talasemik eritropoezi, allojenik etkili olanla değiştirmektir. Bu hücresele replasman tedavisi, kan nakli gereksinimini ve aşırı demir yüklenmesi gibi komplikasyonları önleyerek aneminin uzun süreli, muhtemelen kalıcı, klinik olarak etkili bir şekilde düzeltilmesini sağlamanın etkili bir yoludur.¹¹⁵ Eşleştirilmiş akraba donörlerden hematopoietik hücrelerle yapılan transplantasyonun genç hastaları iyileştirme olasılığı %80-87'dir.¹¹⁶

2.1.9.5. Gen tedavisi

Doku uyumlu bir donör bulmanın zorluğu ve ayrıca nakil sırasında ortaya çıkabilecek nakille ilişkili klinik komplikasyonlar, allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunun geniş kullanımını sınırlamaktadır. Gen tedavisinde ise donör sorunu yoktur ve bu tedavi umut verici görünmektedir.¹¹⁷ Thompson ve ark., 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada 13 hastaya ortalama 26 ay geni değiştirilmiş hücre transfüzyonu uygulanmış, tedavi uygulanan hastalardan 12'de tranfüzyon ihtiyacı tamamen ortadan kalkmıştır.¹¹⁸

2.1.9.6. Destek tedaviler

Talasemi majörlü tüm bireylere günde 1 -2 mg folik asit takviyesi önerilmektedir. Amaç, artan kırmızı kan hücresi döngüsüyle ilişkili artan folat gereksinimlerini telafi etmektir. Tüm hastalara günlük 2000 IU dozunda kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılması ve ayrıca 6 ayda bir D vitamini düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Kalsiyumdan zengin bir diyet de tavsiye edilir. C vitamini takviyeleri, 2-3 mg/kg/gün dozunda deferoksamin infüzyonlarıyla birlikte veya eksikliğin kanıtlanması durumunda önerilmektedir. Çinko takviyeleri, eksiklik, büyüme geriliği ve kemik kütlelerinde azalma durumlarında verilebilir, ancak tüm hastalar için rutin olarak önerilmemektedir.¹ Endokrinolojik anormallikler olması durumunda endikasyona uygun şekilde tiroksin, büyüme hormonu, östrojen, testosteron gibi hormon tedavileri verilebilir.⁸⁵

2.1.10. Talasemi Majör İzlemi ve Vücut Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

β talasemi majörde mortalitenin temel belirleyicisi artmış demir birikimine bağlı organ hasarı olduğundan, demir yükünün doğru olarak belirlenmesi klinik komplikasyonların öngörülmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından

önemlidir. Demir yükünün belirlenmesinde yaygın olarak demir birikiminin direkt ve indirekt göstergelerinden faydalanılır.

2.1.10.1. Serum ferritin (SF) düzeyi

Hem yapısı dışında bulunan demirin büyük çoğunluğu hücre içinde ferritin veya hemosiderin formunda depolanır.¹¹⁹ Aşırı demir yükünü ölçmek için en kolay ve en ucuz yöntem olarak SF düzeyi kullanılmaktadır.¹²⁰ Serum ferritini toplam demir havuzunun yalnızca %1'ini temsil eder, ayrıca bir akut faz reaktanı olarak inflamatuvar bozukluklar, hepatotoksik hastalıklar ve C vitamini eksikliği gibi durumlarda demir yükünün değerlendirilmesi konusunda güvenilirliğinin azalacağına dikkat edilmelidir.^{121,122} Serum ferritinin kardiyak aşırı demir yükünü öngörmede sınırlaması olmasına rağmen, >2500 ng/mL olduğunda siderozu güvenilir bir şekilde öngörebilir.¹²³ Özellikle 2,500 ng/mL'nin üzerindeki SF düzeyleri, artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir ve bu durumda şelasyon tedavisi yoğunlaştırılmalıdır.¹⁰⁵ SF düzeyinin 500-1.000 ng/ml düzeyinde tutulması önerilmektedir. 1000 ng/mL'lik bir SF seviyesi, TDT hastalarında demir şelasyon tedavilerine başlama eşiğini gösterir.¹²⁴ Ferritin değerleri sürekli olarak < 1000 ng/mL olan talasemi hastalarının prognozu daha iyidir.¹²⁵

2.1.10.2. Karaciğer demir yükü

Transfüzyona bağımlı hastalarda karaciğerdeki demir, demirin %70-80'ini depoladığından, karaciğer demir konsantrasyonu, toplam vücut demir depolarını değerlendirmek için referans olarak kabul edilir.¹²⁶ Karaciğer demir düzeyini ölçmek için, biyopsi, T2* manyetik rezonans görüntüleme ve biomanyetik karaciğer duyarlılığı (BLS) gibi üç farklı yöntem bulunmaktadır. Karaciğer demir konsantrasyonu (LIC), karaciğerden iğne biyopsisi ile elde edilen demir içeriğinin kimyasal ölçümü ile belirlenir. Normal LIC değerleri 1,8 mg/g kuru ağırlığa kadardır. 7 mg/g kuru ağırlığın üzerindeki uzun vadeli LIC'ler, artan fibroz riskiyle ve 15 mg/g kuru ağırlığın üzerindeki LIC'ler, kardiyak demir birikimi ve mortalite artışları ile ilişkilidir.¹²⁷ Ancak bu yöntem invaziv bir yöntemdir, uzun süreli takipte kullanılamaz ve demirin karaciğerdeki heterojen dağılımı nedeniyle hatalı sonuçlar verebilir.¹²⁸

Süperiletken kuantum girişim cihazı (SQUID) bazlı biyomanyetik karaciğer susceptometrisi (BLS), LIC'in ölçülmesinde invaziv olmayan bir yöntem olarak yaygın

şekilde kabul edilmektedir. Karaciğerde demir varlığı manyetik duyarlılığı değiştirdiğinden, SQUID-BLS, LIC'i belirlemek için karaciğerin manyetik duyarlılığını ölçebilir. Bununla birlikte, SQUID-BLS cihazlarının son derece sınırlı kullanılabilirliği (dünya çapında yalnızca birkaç aktif sistem) bu tekniğin yaygın kullanımının önünde büyük bir engel oluşturmaktadır.¹²⁹

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, aşırı demir yükünde dağılımın değerlendirilmesi, saptanması, derecelendirilmesi ve tedavi yanıtının izlenmesi de dahil olmak üzere karaciğer demirinin miktarının belirlenmesi için artık yaygın olarak kullanılmaktadır.¹³⁰ Dokulardaki demir içeriğinin artması, MRI ile ölçülen T2-star (T2*) relaksasyon süresinde kısalmaya neden olabilir. Hepatik T2*MRI hesaplamaları için birden fazla ROI (Region of Interest) ve medyan değerler kullanılmaktadır ve 11,4 ms'nin üzerinde T2* değerleri normal olarak değerlendirilmektedir. Demir birikimleri hafif (3,8-11,4 ms), orta (1,8-3,8 ms) ve şiddetli (1,8 ms'nin altında) olarak derecelendirilmektedir.¹³¹

2.1.10.3. Kalp demir yükü

Kalpte aşırı demir birikmesi, talasemi majör hastalarında en sık ölüm nedeni olan kalp fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Biyopsi invaziv bir işlemdir ve bu nedenle demir yükünü değerlendirmek için ideal bir seçenek değildir.¹³²

Kardiyak T2*MR miyokardiyal demir birikimini non-invaziv olarak ölçerek kardiyak etkilenimi belirleyen tek ve altın standart yöntemdir. T2* kardiyovasküler manyetik rezonans, 1999 yılında Londra'daki Royal Brompton Hastanesi'nde tanıtılmış ve ilk kez burada geliştirilmiştir. 2000 yılından sonra MRI tekniklerindeki gelişmelerle kalpteki demir yükünün erken saptanarak şelasyon tedavisinde gerekli müdahalelerin yapılması sayesinde TM hastalarında kardiyak nedenli mortalite bu tarihten sonra belirgin şekilde azalmıştır.^{133,134}

Miyokardiyal demir birikimi, esas olarak demir birikimiyle artan lokal manyetik alan homojensizliklerinden kaynaklanan bir gevşeme parametresi olan miyokardiyal T2* ile tekrarlanabilir bir şekilde ölçülebilir. T2*, miyokardiyal sinyalin %63 oranında azalması için geçen süredir ve milisaniye cinsinden ölçülür.¹³⁵ T2* değeri, talasemili hastalarda aritmi ve kalp yetmezliği açısından oldukça belirleyicidir. Bu hastalarda 20 ms'nin üzerindeki miyokardiyal T2* değeri normal kabul edilir ve kardiyak komplikasyon riski düşüktür. İleri evre kardiyomiyopatiyi görüntüleyen ekokardiyografi

ile karşılaştırıldığında, T2* tekniği miyokardiyal aşırı demir yüküne karşı daha duyarlıdır ve kalp yetmezliği gelişmeden önce demir şelasyonunu optimize etmeyi mümkün kılar.¹³⁶ Demir birikimleri hafif (15-20 ms), orta (10-15 ms) ve şiddetli (10 ms'nin altı) olarak derecelendirilmektedir.¹³¹ Azalan T2* ile temsil edilen progresif miyokardiyal demir yüklenmesi, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) ilerleyici bir düşüş ve sol ventriküler sistol sonu fraksiyonunda bir artış ile ilişkilidir.¹³⁷

Kalp demir birikiminin saptanmasında kardiyak T2* MR altın standard olup, her talasemi hastasında mümkün olduğunca erken yaşta, çoğu merkezde 10 yaşında, ancak yüksek demir yükü şüphesi varsa, 7 yaş gibi erken dönemde de istenilmesi önerilmektedir.²⁴



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 05 Mayıs 2023 tarih ve 2023/7 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Dokuz yaş altı ve 25 yaş üstü hastalar, kardiyak T2* MR çekimi sırasında uyum gösterememiş hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamız prospektif özellikte olduğu için ailelerden aydınlatılmış onam alındı.

Hastalar için cinsiyet, yaş, ilaç kullanım öyküsü, tanı zamanı, transfüzyon aralığı, splenektomi öyküsü, hangi şelatör tedavisi uygulandığı gibi bilgileri içeren form oluşturuldu. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), tanı yaşı, şelasyon başlangıç yaşı, son 1 yılda almış olduğu toplam eritrosit transfüzyon miktarı, serum ferritin düzeyi ve demir parametreleri dosya taraması ile elde edildi.

Hastaların tamamının kardiyak T2* MR relaksasyon ölçümleri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Görüntüler GE Architect 3T cihazı kullanılarak elde edildi. Toplam çekim süresi 45 dakika idi. Tek nefes tutma ile gerçekleştirilen, elektrokardiyogramla tetiklenen spin-eko dizisi, 3T MRI tarayıcısı (GE Architect) ile miyokard T2 haritalaması için uygulanmıştır. Kalbin T2* zamanı hesaplaması için interventrikuler septuma çoklu ROI'ler (Region Of Interest) yerleştirildi ve ortalama değer hesaplanıp kaydedildi. Kardiyak T2* MR ile ölçüm süresi değerlerine göre 20 ms üstü normal, 15-20 ms arası hafif, 10-15 ms arası orta, 10 ms altı ağır demir birikimi olarak sınıflandırıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçüm parametreleri arasındaki ilişkinin

incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 9-25 yaş arası transfüzyon bağımlı talasemi tanılı 60 hasta alındı. Hastalardan 28'i (%46,7) kadın, 32'si (%53,3) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 17,8±5,4 yıl idi. Hastaların ağırlık ortalaması 47,8±14,2 kg, boy ortalaması ise 154,5±16,4 cm idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5'de yer almaktadır.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
Yaş (yıl)	17,8±5,4	17,5 (9-25)
Ağırlık (kg)	47,8±14,1	50 (23-90)
Boy (m)	1,54± 0,16	1,57 (1,10-1,80)
BMI (kg/m ²)	19,7±3,1	19,3(13,6-30)
BSA (m ²)	1,4±0,2	1,48 (0,8-2)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Hastaların tanı alma yaşı ortalaması 12,5±12,9 ay, transfüzyon başlama yaşı ortalaması 14,6±16,5 ay, şelasyon kullandığı süre ortalaması 13,9±5,9 yıl idi.

Hastaların şelasyon tedavileri değerlendirildiğinde; % 93,3'ü Deferasiroks, %3,3'ü Deferipron + Deferasiroks, %1,7'ü Deferipron + Deferoksamin almaktaydı. Hastaların 54'ü (%90) şelatör tedavisini düzenli kullanmakta idi. Sadece bir hastamız (%1,7) şelatör tedavisi almıyordu.

Hastaların şelatör kullandığı süre ortalaması 13,9±5,9 yıl idi. Hastaların toplam transfüzyon miktarı ortalaması 271,7±159,6 Ünite, son 1 yıldaki transfüzyon miktarı ortalaması 25,4±10,6 Ünite idi. Kadınlarda 245,6±137,1 (Med: 250,5), erkeklerde ise 294,7±176,0 (Med: 306) olduğu tespit edilirken, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlılık yoktu.

Hastaların ilk başvuruda ferritin düzeyi ortalaması 2427,9±1932,7 ng/mL, son başvuruda ferritin düzeyi ortalaması 2083,4±2091,6 ng/mL, İlk başvuruda transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi ortalaması 7,5±1,6 g/dL, son başvuruda transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi ortalaması 8,8±1,4 g/dL idi.

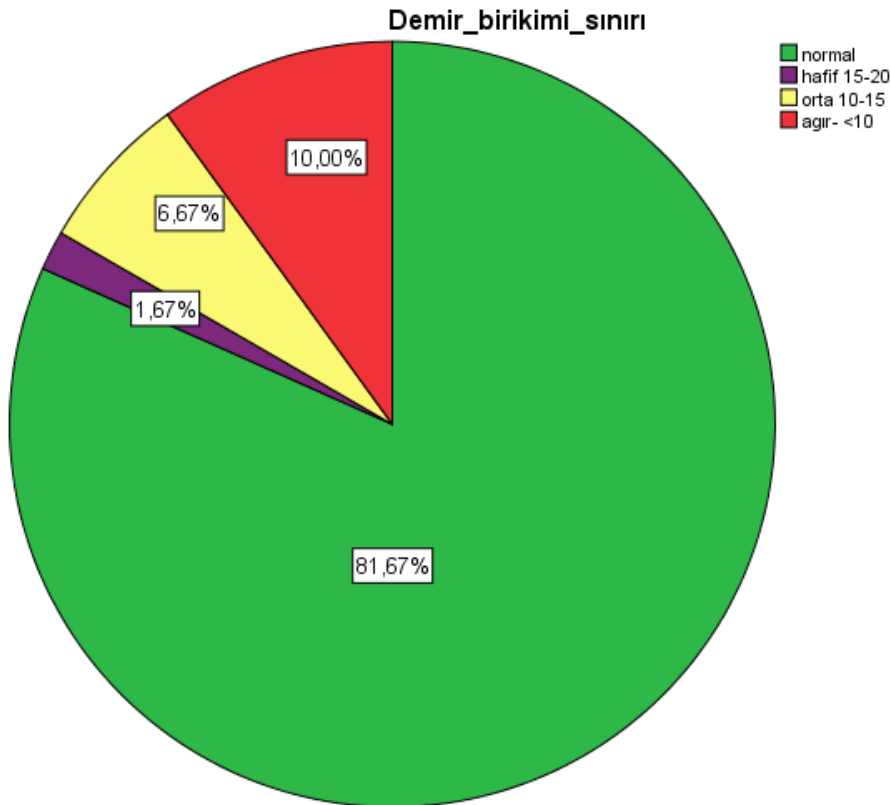
60 hastanın 40'ı (%66,7) splenektomiliydi. Hastaların splenektomi oldukları yaş ortalaması 12,4±5,3 yıl idi. Transfüzyon sıklığı iki haftada bir olan 3 (%5), üç haftada bir olan 44 (%73,3), dört haftada bir olan 10 (%16,7), on iki haftada bir olan 2 (%3,3), elli iki haftada bir olan 1 (%1,7) hasta idi.

Hastaların takip süresince kaydedilen maksimum ferritin median değeri 3611,5 ng/MI (228-14932) idi.

Hastaların 13’de (%21,7) göğüs ağrısı, 16 hastada (%26,7) çarpıntı şikayeti vardı.

Yapılan batin USG’de hastaların 52’de (%86,7) hepatomegali, 14 hastada (%23,3) karaciğer parankim heterojenitesi vardı. Hastalarda ferritinin 500-1500 olduğu süre ortalaması $56,8 \pm 43,4$ ay, ferritinin 1500-2500 olduğu süre ortalaması $21,4 \pm 16,9$ ay, ferritin >2500 olduğu süre ortalaması $20,2 \pm 29,3$ ay idi.

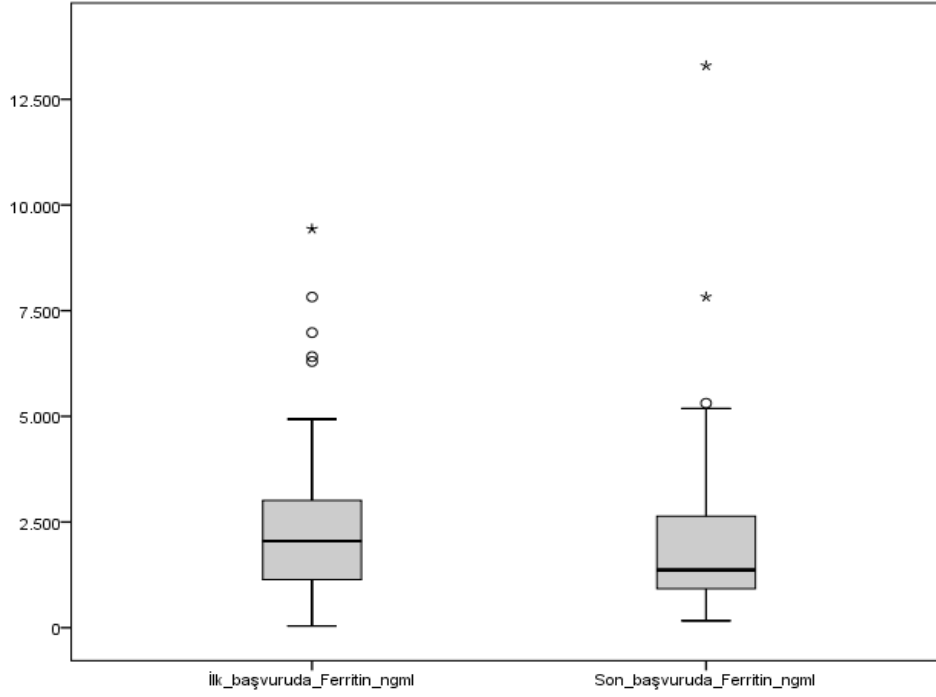
Kardiyak T2* MR süresi ortalaması $42,2 \pm 52,2$ ms idi. MR T2* ölçümleri >20 ms normal, 15-20 ms hafif, 10-15 ms orta, <10 ms ağır kardiyak demir birikimi olarak belirlendi. Hastaların 49’da (%81,7) T2* MR süresi >20 ms olup, demir birikimi normal sınırlarda idi. On bir hastada (% 18,3) anormal demiri birikimi mevcut olup, bir hastada (%1,7) hafif, 4 hastada (%6,7) orta, 6 hastada (%10) ağır demir birikimi olarak derecelendirilmiştir.



Şekil 8. Demir birikimi dağılımı

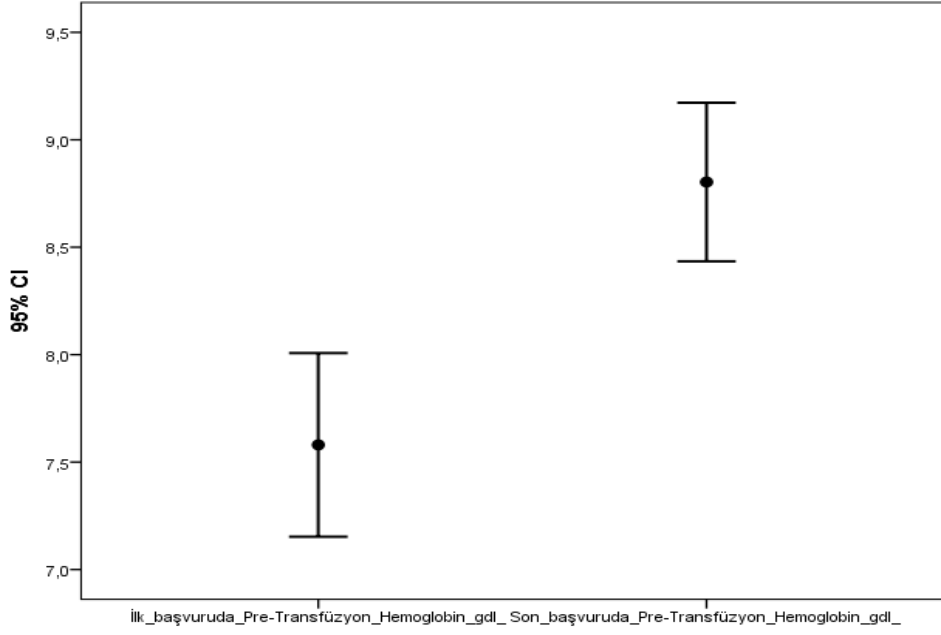
Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ortalama değeri $1,15 \pm 1,69$ mg/g, R^2 değeri ortalaması $45,8 \pm 52,6$ Hz, sol ventrikül EDV ortalama değeri $134 \pm 46,6$ ml, sol ventrikül EF ortalama değeri $\%56,8 \pm 8,2$ idi.

İlk başvuruda bakılan ferritin ortalaması 2049 ng/mL (40-9433), son başvuruda ise 1366 ng/mL (164-13296) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,480$) (Şekil 9).



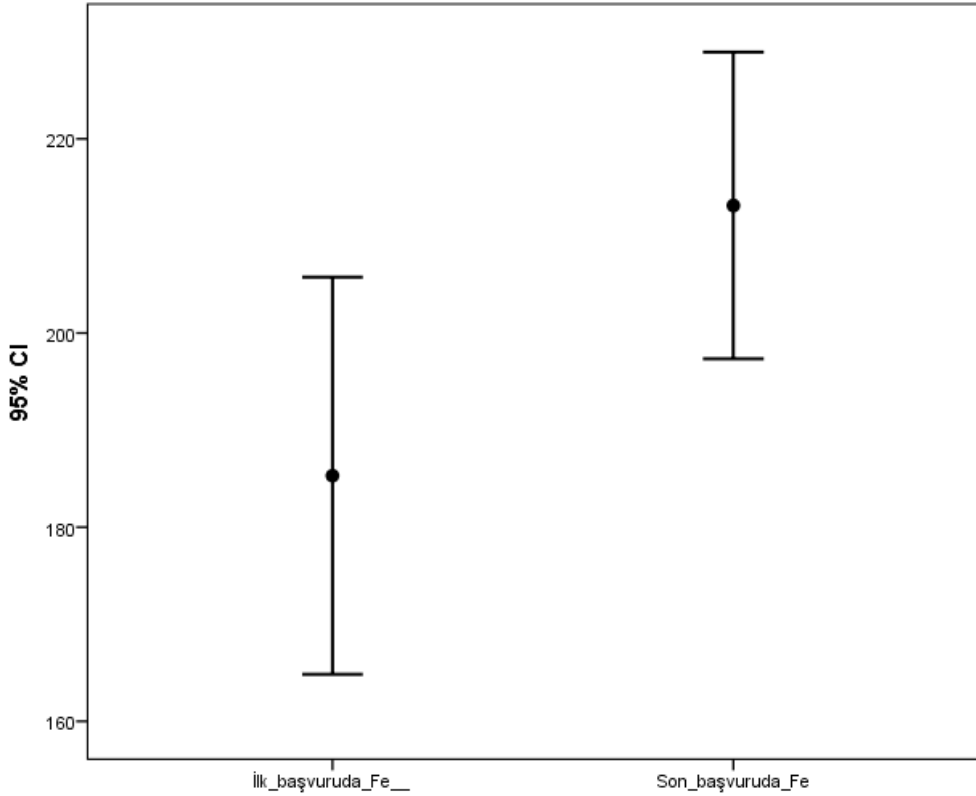
Şekil 9. İlk ve son başvuruda ferritin düzeyi arasındaki farklılıklar

İlk başvuruda bakılan transfüzyon öncesi hemoglobin ortalaması $7,5 \pm 1,6$ g/dL, son başvuruda ise $8,8 \pm 1,4$ g/dL olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Şekil 10).



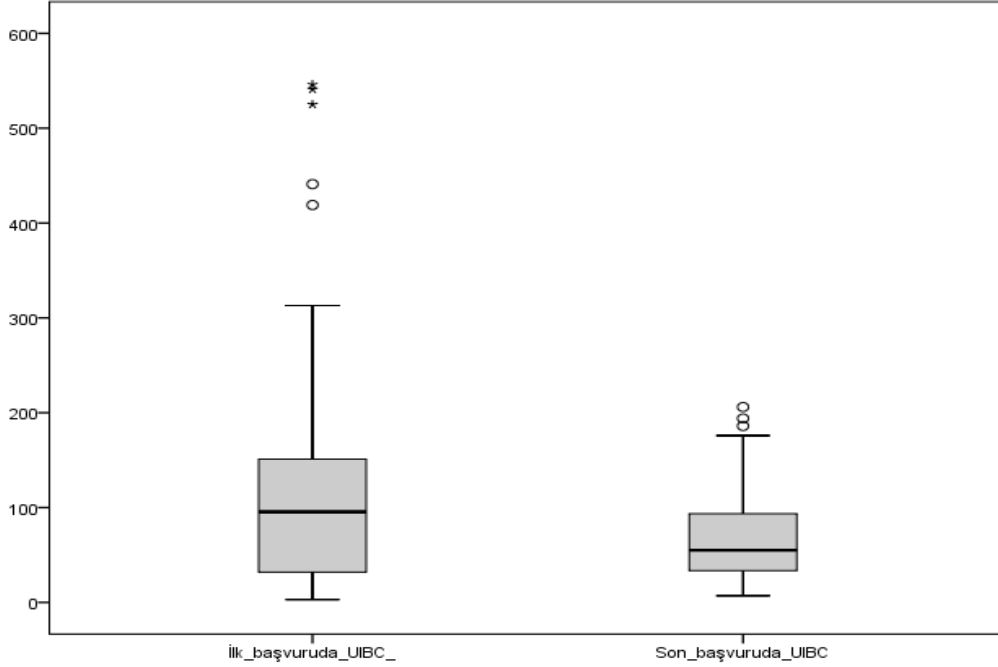
Şekil 10. İlk ve son başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin g/dl düzeyi arasındaki farklılıklar

İlk başvuruda bakılan Fe ortalaması $185,3 \pm 79,2$, son başvuruda ise $213,1 \pm 61,2$ olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0,018$) (Şekil 11).



Şekil 11. İlk ve son başvuruda demir düzeyi arasındaki farklılıklar

İlk başvuruda bakılan UIBC ortalaması $127,5 \pm 132,7$, son başvuruda ise $69,9 \pm 49,8$ olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p = 0,005$) (Şekil 12).



Şekil 12. Şekil 11. İlk ve son başvuruda UIBC düzeyi arasındaki farklılıklar

Cinsiyete göre tanı yaşları ve mevcut yaşları karşılaştırdığımızda, her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,580$, $p=0,716$). Aynı zamanda cinsiyete göre ilk başvuruda ferritin, demir, UIBC karşılaştırdığımızda, her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,976$, $p=0,187$, $p= 0,437$). Son başvuruda ferritin değer ortalaması kadınlarda 1739 ng/ml ($600-13296$), erkeklerde 1289 ng/ml ($164-5311$) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,035$).

Kardiyak T2* MR sürelerine göre normal (demir birikimi olmayan) olan grubun mevcut yaş ortalaması 17 yaş (9-25) iken, anormal (demir birikimi olan) olan grubun mevcut yaş ortalaması 24 yaş (12-25) olup, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,037$). Her iki grup arasında tanı yaşını karşılaştırdığımızda, normal olan grupta ortalama tanı yaşı 6 ay (2-60), anormal grupta ise 6 ay (3-36) olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,792$).

Anormal grupta olanların %63,6'sı kadın, %36,4'ü erkek, normal grupta olanların ise %42,9'si kadın, %57,1'i erkek idi. Her iki grubun cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,365$).

Demir birikimine göre normal ve anormal gruplar arasında ilk ve son başvurudaki ferritin değerleri karşılaştırıldığında, ilk başvurudaki ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,311$). Normal olan grupta son başvurudaki ferritin ortalaması 1326 ng/mL (164-5311), anormal olan grupta ise 2907 ng/mL (1076-13296) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$).

Korelasyon analizinde son başvurudaki ferritin ile kardiyak T2* MR süresi arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki görüldü ($r= -0,380$). Her iki grupta ilk başvuruda pretransfüzyon hemoglobin ortalaması benzer olup, arada istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,941$).

Anormal demir birikimi olan ve olmayan gruplarda splenektomi eşit oranlarda yapılmıştı ($p=0,081$).

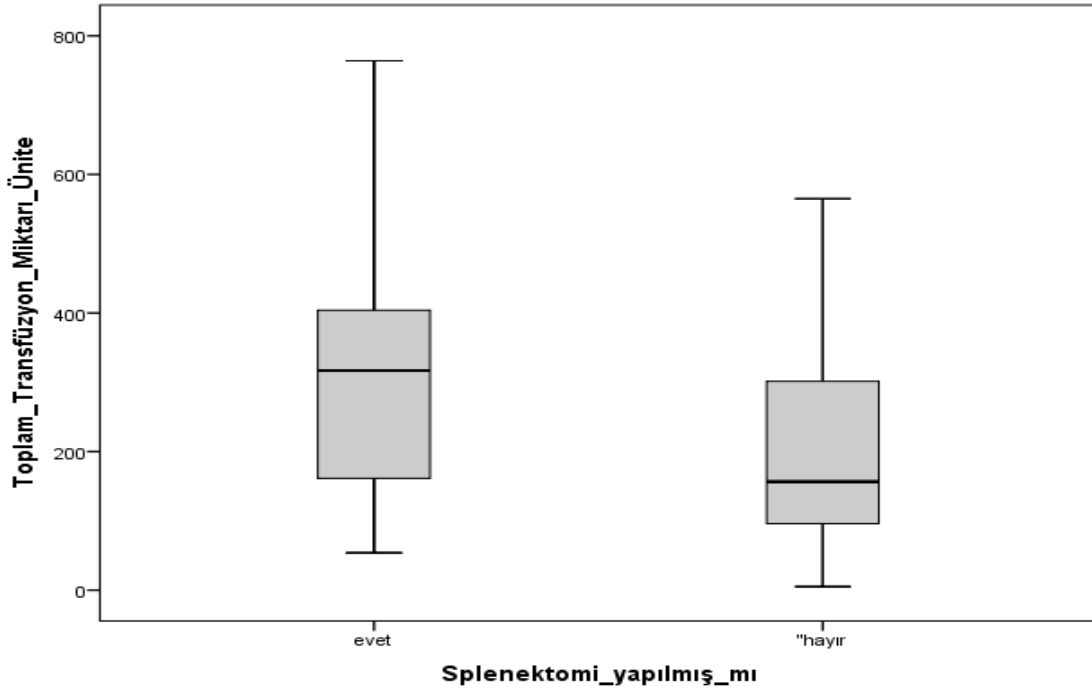
İlk başvuruda ferritin ile tanı yaşı arasında negatif yönlü zayıf ilişki tespit edildi ($r= -0,281$, $p=0,030$). Son başvurudaki ferritin ile son başvurudaki hemoglobin arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptandı ($r=0,307$, $p=0,017$).

Son başvurudaki ferritin ile takipte görülen maksimum ferritin değeri arasında pozitif yönde zayıf ilişki tespit ettik ($r=0,433$, $p=0,001$).

Tablo 6. İlgili parametreler ile T2 grupları arasındaki farklılıklar

	T2* >20 ms (normal) n=49	T2* <20ms (anormal) n=11	p değeri
Yaş (yıl)	17 (9-25)	24 (12-25)	0,037**†
Tanı yaşı (ay)	6 (2-60)	6 (3-36)	0,792‡
Cinsiyet			
Kadın	21 (%42,9)	7 (%63,6)	0,365‡
Erkek	28 (%57,1)	4 (%36,4)	
Ağırlık (kg)	47,8±15	48,1±9,5	0,945‡
BMI (kg/m²)	19,7±3,2	19,9±3,2	0,800‡
BSA (m²)	1,4±0,27	1,4±0,17	0,819‡
İlk başvuruda ferritin (ng/mL)	2021 (40-7823)	2396 (1023-9433)	0,311‡
Son başvuruda ferritin (ng/mL)	1326 (164-5311)	2907 (1076-13296)	0,004**‡
İlk başvuruda pre-transfüzyon hemoglobün	7,5±1,67	7,5±1,65	0,941‡

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U



Şekil 13. Toplam transfüzyon miktarı ile splenektomi yapılan ve yapılmayan gruplar arasındaki farklılıklar

Splenektomi olan (n=40) ve olmayan (n=20) hastalarda son başvuruda ferritin, takiplerde görülen maksimum ferritin değerini karşılaştırdığımızda, sonuçlar benzer olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,424$, $p=0,863$). Splenektomi yapılan grupta ortalama toplam transfüzyon miktarı 317 ünite (54-764), splenektomi yapılmayanlarda ise 156 ünite (5-565) idi. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p= 0,006$). Splenektomi yapılan grupta KMR T2* ortalama değeri 32,2ms (2,8-68,5), yapılmayan grupta ise 39,5 ms (13,3-396,8) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,044$). Splenektomi yapılan grupta ortalama trombosit ve çekirdekli eritrosit (nRBC) sayısı, splenektomi yapılmayan gruba göre daha yüksek olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=< 0,001$, $p=< 0,001$).

Tablo 7. İlgili parametreler ile splenektomi olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıklar

	Splenektomi olan (n=40)	Splenektomi olmayan (n=20)	p değeri
Son başvuruda ferritin (ng/mL)	1339 (409-13296)	1728 (164-5311)	0,424
Maksimum ferritin değeri (ng/mL)	3474 (1358-14932)	3714 (228-13693)	0,863
Toplam transfüzyon miktarı (ünite)	317 (54-764)	156 (5-565)	0,006**
KMR T2* (ms)	32,2 (2,8-68,5)	39,5 (13,3-396,8)	0,044*

Tablo 7'nin devamı

Trombosit sayısı	738000 (204000-1093000)	268500 (110000-837000)	< 0,001**
Sol ventrikül EF %	59 (29-70)	57,5 (42-68)	0,354
Çekirdekli eritrosit (nRBC) sayısı	1,58 (0,02-194,4)	0,06 (0-14,4)	< 0,001**
Ortalama trombosit hacmi (MPV)	8,7 (7,2-11,8)	9,2 (6,6-12,1)	0,282
Son başvuruda transferrin saturasyonu	82,9 (43,9-97,4)	77,3 (42,0-90,2)	0,177
Demir birikim			
>20 normal	30 (75)	19 (95)	0,081
<20 anormal	10 (25)	1 (5)	

*p<0,05, **p<0,01, Mann Whitney U

Transfüzyon başlama yaşı ile maksimum ferritin değeri arasında negatif yönlü zayıf korelasyon görüldü ($r = -0,281$, $p = 0,03$).

KMR T2* süresi kadınlarda ortalama 31,0 ms (3,8-57,0), erkeklerde 31 ms (2,8-396,8) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p = < 0,035$). Göğüs ağrısı ve çarpıntısı olan grupta KMR T2* süresi bu semptomlar olmayan gruba göre daha düşük olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p = 0,002$; $p = 0,005$).

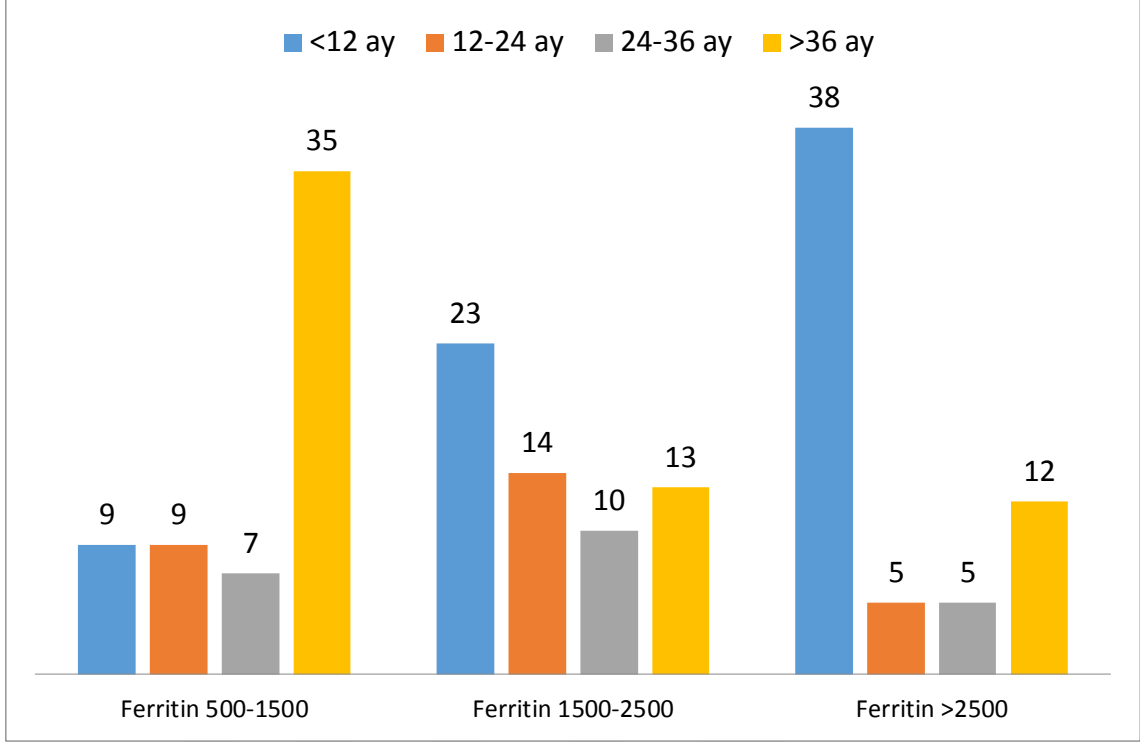
Hepatomegali olan ve olmayan gruplar arasında KMR T2* süresi benzer olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p = 0,828$).

KMR T2* süresi ile hastaların ferritin değerinin >2500 olduğu süre (ay) arasında negatif yönde zayıf ilişki görüldü ($r = -0,357$, $p = 0,005$). Daha uzun süre ferritin değeri >2500 olan hastalarda KMR T2* süresi daha düşük idi.

Hastaların 9 (% 15)'unda 12 ay altında, 9 (% 15)'unda 12-24 ay aralığında, 7 (% 11,7)'sinde 24-36 ay aralığında, 35 (% 58,3)'inde ise >36 ay ferritin değeri 500-1500 aralığında olduğu gözlemlendi.

Hastaların 23 (% 38,3)'ünde 12 ay altında, 14 (% 23,3)'ünde 12-24 ay aralığında, 10 (% 16,7)'unda 24-36 ay aralığında, 13 (% 21,7)'ünde ise >36 ay ferritin değeri 1500-2500 aralığında olduğu gözlemlendi.

Hastaların 38 (% 63,3)'inde 12 ay altında, 5 (% 8,3)'inde 12-24 ay aralığında, 5 (% 8,3)'inde 24-36 ay aralığında, 12 (% 20)'sinde ise >36 ay ferritin değeri >2500 olduğu gözlemlendi (Şekil 14).



Şekil 14. Ferritinin 500-1500, 1500-2500, >2500 olduğu süre dağılımı

Ferritin değeri 500-1500 ile 1500-2500 olanlarda ferritin süre (<12 ay; 12-24 ay; 24-36 ay; >36 ay) grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$). Ferritin değeri 2500 üstü olanlarda ferritin süre (<12 ay; 12-24 ay; 24-36 ay; >36 ay) grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ($p=0,015$).

Tablo 8. Ferritin>2500 olduğu süre gruplarında KMR T2* değeri karşılaştırılması

Ferritin >2500	N	Median	Minimum	Maximum	P değeri
<12 ay	38	39,0500	13,30	126,70	0,015
12-24 ay	5	20,9000	10,20	396,80	
24-36 ay	5	32,0000	3,80	38,50	
>36 ay	12	22,7500	2,80	66,00	
Toplam	60	34,4000	2,80	396,80	

* $p<0,05$, a: <12 ay-12-24 ay; b: 12-24 ay-24-36 ay; c: 12-24 ay->36 ay

KMR T2* süresi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%) arasında pozitif yönde zayıf ilişki tespit ettik ($r= 0,255$, $p=0,049$).

Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ortalama değeri kadınlarda 0,66 mg/g (0,24-8,96), erkeklerde ise 0,57 mg/g (0,03-3,96) olup, arada istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,067$).

Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ile son başvuruda ferritin arasında pozitif yönde zayıf ilişki görüldü ($r= 0,313$, $p=0,015$). Aynı zamanda miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ile hastaların ferritin değerinin >2500 olduğu süre (ay) arasında pozitif yönde zayıf ilişki tespit ettik ($r= 0,301$, $p=0,020$). Daha uzun süre ferritin değeri >2500 olan hastalarda miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) daha yüksek idi. Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%) arasında negatif yönde zayıf ilişki tespit ettik ($r= -0,309$, $p=0,016$).

Yapılan batın USG’de karaciğer parankimi heterojen olan grupta, heterojen olmayan grup arasında son başvuruda ferritin değeri, demir, demir bağlama kapasitesi (UIBC), transferrin saturasyonu karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Karaciğer parankimi heterojen olan grupta takipte görülen maksimum ferritin değeri ortalaması 6892 ng/ml ($1358-14932$), heterojen olmayan grupta ise 3166 ng/ml ($228-10856$) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,028$). Bundan başka, karaciğer parankimi heterojen olan grupta KMR T2* süresi $25,8$ ms ($2,8-63$), heterojen olmayan grupta ise $35,8$ ms ($3,8-396,8$) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,043$).

Hastaların BMI (Vücut kitle indeksi) değeri ile BSA (vücut yüzey alanı) değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,725$; $p<0,01$). Tablo 9’da yer alan diğer demir parametreler ile BMI değeri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. BMI değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	BMI	
	r	p
İlk başvuruda ferritin	0,100	0,449
Son başvuruda ferritin	-0,087	0,508
KMR T2 ms	-0,15	0,912

* $p<0,05$, * $p<0,01$, Spearman’s rho korelasyon

Son başvuru ferritin değeri ile KMR T2 ms değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ($r=-0,380$); son başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin değeri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,307$).

Tablo 10’da yer alan diğer parametreler ile son başvuru ferritin değeri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Son başvuru ferritin değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Son başvuru Ferritin	
	r	p
BMI	-0,087	0,508
BSA	-0,123	0,351
İlk başvuruda ferritin	0,066	0,618
KMR T2 ms	-0,380**	0,003
İlk başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin	0,041	0,754
Son başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin	0,307*	0,017
Yaş (yıl)	0,181	0,167
Tanı yaşı (ay)	0,167	0,979

* p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon

Hastaların tanı yaşı ile ilk başvuruda ferritin değerleri arasında negatif (ters) yönlü zayıf bir ilişki olduğu saptandı (r=-0,281). Tablo 11'de yer alan diğer parametreler ile tanı yaşı arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı (p>0,05).

Tablo 11. Tanı yaşı ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Tanı Yaşı (ay)	
	r	p
İlk başvuruda ferritin	-0,281*	0,030
Son başvuruda ferritin	-0,003	0,979
İlk başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin	0,145	0,268
Son başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin	0,152	0,246
Yaş (yıl)	-0,154	0,241

* p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon

Hastaların transfüzyon başlama yaşı (ay) ile Ferritin max ng/ml değerleri arasında negatif (ters) yönlü zayıf bir ilişki olduğu saptandı (r=-0,281; p=0,030). Tablo 12'de yer alan diğer parametreler ile transfüzyon başlama yaşı (ay) değeri arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı (p>0,05).

Tablo 12. Transfüzyon başlama yaşı (ay) değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Transfüzyon Başlama Yaşı (ay)	
	r	p
KMR T2 ms	-0,084	0,525
Son başvuruda ferritin	0,022	0,870
Ferritin max ng/ml	-0,281*	0,030
Son başvuruda transferrin saturasyonu	-0,047	0,722

* p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon

Hastaların Ferritin max ng/ml ile son başvuruda ferritin değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı (r=0,433; p=0,001). Tablo 13'de yer alan diğer parametreler ile Ferritin max ng/ml değeri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Ferritin maksimum düzeyine ulaşan hastaların bu düzeyden

dönüşü çok düşük oranda olmakta, o yüzden hastaların son ferritin değeri maksimum değerine yakın olması hastaların bir değerden sonra ferritin düzeyinin düşürülemediğini göstermektedir.

Tablo 13. Ferritin max ng/ml değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Ferritin max ng/ml	
	r	p
KMR T2 ms	-0,246	0,058
Son başvuruda ferritin	0,433**	0,001
Son başvuruda transferrin saturasyonu	0,204	0,118

* p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon

Hastaların KMR T2 ms değeri ile Ferritin max ng/ml ve Ferritin 2500 olduğu süre (ay) değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey (sırasıyla r=-0,380; r=-0,357); Sol ventrikül EDV ve Sol ventrikül EF % değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir ilişki olduğu gözlemlendi (sırasıyla r=0,260; r=0,255). Tablo 14'de yer alan diğer parametreler ile KMR T2* değeri arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı (p>0,05).

Tablo 14. KMR T2 ms değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	KMR T2 ms	
	r	p
Ferritin max ng/ml	-0,380**	0,003
Son başvuruda transferrin saturasyonu	-0,165	0,208
Toplam transfüzyon miktarı ünite	0,030	0,822
Transfüzyon başlama yaşı (ay)	-0,084	0,525
Ferritin 500-1500 olduğu süre (ay)	0,186	0,155
Ferritin 1500-2500 olduğu süre (ay)	-0,133	0,310
Ferritin 2500 olduğu süre (ay)	-0,357**	0,005
Sol ventrikül EDV	0,260*	0,045
Sol ventrikül kas kütlesi gr	0,110	0,401
Sol ventrikül EF %	0,255*	0,049

* p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon

Hastaların son başvuruda Ferritin ng/ml değeri ile KMR T2 ms değeri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey (r=-0,380); Ferritin max ng/ml değeri arasında ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki tespit edildi (r=0,433). Tablo 15'de yer alan diğer parametreler ile son başvuruda ferritin ng/ml değeri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı (p>0,05).

Tablo 15. Son başvuruda Ferritin ng/ml değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Son başvuruda Ferritin ng/ml	
	r	p
Son 1 yılda transfüzyon miktarı	-0,020	0,880
KMR T2 ms	-0,380**	0,003
Ferritin max ng/ml	0,433**	0,001
Son başvuruda transferrin saturasyonu	0,150	0,251

* p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon

Hastaların ağırlık (kg) değerleri ile ilk başvuruda UIBC değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf ($r=-0,256$); ilk başvuruda FE değeri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi. Tablo 16'da yer alan diğer parametreler ile ağırlık (kg) arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Ağırlık (kg) ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Ağırlık (kg)	
	r	p
KMR T2	-0,073	0,582
İlk başvuruda ferritin ng/ml	0,154	0,239
İlk başvuruda FE	0,030*	0,020
İlk başvuruda UIBC	-0,256*	0,048
Son başvuruda transferrin saturasyonu	0,235	0,071
Son başvuruda FE	0,250	0,054
Son başvuruda UIBC	-0,094	0,473

* p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon

İlk başvuruda Ferritin ng/ml değeri ile ilk başvuruda FE değeri arasında pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişkiye rastlanıldı ($r=0,560$). Tablo 17'de yer alan diğer parametreler ile ilk başvuruda Ferritin ng/ml değerleri arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 17. İlk başvuruda Ferritin ng/ml değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	İlk başvuruda Ferritin ng/ml	
	r	p
KMR T2	-0,073	0,582
Ağırlık kg	0,154	0,239
İlk başvuruda Fe	0,560**	<0,001
İlk başvuruda UIBC	-0,094	0,473
Son başvuruda transferrin saturasyon	0,026	0,846
Son başvuruda FE	0,251	0,053
Son başvuruda UIBC	0,108	0,413

* p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon

Hastaların son başvuruda transferrin saturasyonu değerleri ile son başvuruda UIBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü çok kuvvetli ($r=-0,907$); son başvuruda FE

değeri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,425$). Tablo 18’de yer alan diğer parametreler ile son başvuruda ferritin ng/ml değeri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 18. Son başvuruda Ferritin ng/ml değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Son başvuruda transferrin saturasyonu	
	r	p
KMR T2	-0,165	0,208
Ağırlık kg	0,235	0,071
İlk başvuruda Fe	0,026	0,846
İlk başvuruda UIBC	0,204	0,118
Son başvuruda transferrin saturasyon	-0,18	0,892
Son başvuruda FE	0,425**	0,001
Son başvuruda UIBC	-0,907**	<0,001

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Spearman’s rho korelasyon

Hastaların MIC mg/g değeri ile Sol ventrikül EF % değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ($r=-0,309$); Son başvuruda ferritin ng/ml ve Ferritin 2500 olduğu süre (ay) değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişkisi olduğu tespit edildi (sırasıyla $r=0,313$; $r=0,301$). Tablo 19’da yer alan diğer parametreler ile son başvuruda ferritin ng/ml değeri arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 19. Son başvuruda MIC mg/g ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	MIC mg/g	
	r	p
Ağırlık	-0,076	0,565
İlk başvuruda ferritin ng/ml	0,061	0,645
İlk başvuruda FE	0,205	0,116
İlk başvuruda UIBC	0,122	0,354
Son başvuruda ferritin ng/ml	0,313*	0,015
Son başvuruda transferrin saturasyonu	0,227	0,081
Son başvuruda FE	0,090	0,496
Son başvuruda UIBC	-0,198	0,129
Toplam transfüzyon miktarı ünite	0,008	0,950
Transfüzyon başlama yaşı (ay)	0,036	0,785
Ferritin 500-1500 olduğu süre (ay)	-0,154	0,240
Ferritin 1500-2500 olduğu süre (ay)	0,079	0,550
Ferritin 2500 olduğu süre (ay)	0,301*	0,020
Sol ventrikül EDV	-0,208	0,111
Sol ventrikül kas kütlesi gr	-0,064	0,626
Sol ventrikül EF %	-0,309*	0,016

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Spearman’s rho korelasyon

KMR T2 ms değeri erkek hastalarda, kadın hastalara göre daha yüksek olduğu ($p=0,035$); göğüs ağrısı ve çarpıntısı olan hastalarda ise olmayan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,005$; $p=0,009$).

MIC mg/g değeri göğüs ağrısı ve çarpıntısı olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha yüksek ortalamaya sahip oldukları saptandı (sırasıyla $r=0,008$; $r=0,007$).

Tablo 20’de yer alan diğer parametrelerle KMRT T2 ms ve MIC mg/g değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 20. KMRT T2 ms ve MIC mgg değerleri ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar

	KMR T2 ms	p	MIC mg/g	p
Cinsiyet				
Kadın	31 (3,8-57)	0,035*	0,65 (0,24-8,96)	0,067
Erkek	36 (2,8-396,8)		0,56 (0,03-3,96)	
Göğüs ağrısı				
Evet	14,4 (3,8-48,3)	0,005**	1,74 (0,24-8,89)	0,008**
Hayır	36,6 (2,8-396,8)		0,54 (0,03-8,96)	
Çarpıntı				
Evet	19,45 (3,8-53)	0,009**	1,29 (0,24-8,96)	0,007**
Hayır	36,95 (2,8-396,8)		0,53 (0,03-3,96)	
Hepatomegali				
Evet	33,9 (2,8-396,8)	0,828	0,60 (0,03-8,96)	1,000
Hayır	38,8 (13,6-46,3)		0,53 (0,42-1,87)	

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Mann Whitney U

Kadın hastaların, erkek hastalara göre son başvuruda Ferritin ng/ml değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,035$). Tablo 21’de yer alan diğer parametreler ile cinsiyet grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 21. Cinsiyet grupları ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkları

	Cinsiyet		p
	Kadın (n=28)	Erkek (n=32)	
Yaş (yıl)	18 (9-25)	17 (9-25)	0,580
Tanı yaşı (ay)	6 (3-60)	6 (2-48)	0,716
İlk başvuruda Ferritin ng/ml	2129 (40,3-9433)	2010,5 (91,7-7823)	0,976
İlk başvuruda FE	173 (34-339)	194 (41-454)	0,187
İlk başvuruda UIBC	104,5 (4-546)	87 (3-441)	0,437
Son başvuruda Ferritin ng/ml	1739,5 (600-13296)	1289 (164-5311)	0,035*
Son başvuruda FE	191,5 (119-289)	219,5 (92-416)	0,254
Son başvuruda UIBC	50 (19-194)	62 (7-206)	0,486
Son başvuruda transferrin saturasyonu	80,65 (42-91)	80,2 (43,9-97,4)	0,935
Ferritin max ng/ml	4410,5 (1600-14932)	3038,5 (228-10856)	0,120
İlk başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin g/dl	7,45 (4-10,7)	7,7 (4-11,8)	0,776
Son başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin g/dl	9,05 (6,5-13,8)	8,6 (5,6-11,1)	0,297

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Mann Whitney U

KC parankimi heterojen varlığı olan hastalarda Ferritin max ng/ml değeri ortalamasının yüksek ($p=0,028$); KMR T2 ms değeri ortalamasının ise düşük olduğu saptandı ($p=0,043$). Tablo 22’de yer alan diğer parametreler ile KC parankimi heterojen grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 22. KC parankimi heterojen grupları ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkları

	KC Parankimi heterojen		p
	Evet (n=14)	Hayır (n=46)	
ALT	28 (11-89)	24,5 (7-101)	0,100
Total bilirubin mg/dl	2,12 (0,55-4,26)	1,94 (0,46-7,21)	0,746
Direk bilirubin mg/dl	0,41 (0,11-0,73)	0,42 (0,10-2,38)	0,332
Sol ventrikül EDV mg/dl	133 (75-221)	125 (67-293)	0,431
Sol ventrikül EF %	62 (45-70)	58 (29-68)	0,065
İlk başvuruda ferritin ng/ml	2229 (322-9433)	2049,5 (40,3-6297)	0,170
İlk başvuruda Fe	198 (39-454)	171 (34-348)	0,097
İlk başvuruda UIBC	50 (3-441)	105,5 (3-546)	0,165
Son başvuruda Ferritin ng/ml	1385 (452-13296)	1366 (164-5311)	0,600
Son başvuruda Fe	219 (169-308)	206 (92-416)	0,154
Son başvuruda UIBC	51 (12-186)	57 (7-206)	0,190
Son başvuruda transferrin saturasyonu	93,9 (49-91)	78,8 (42-97,4)	0,082
Ferritin max ng/ml	6892 (1358-14932)	3166 (228-10856)	0,028*
İlk başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin g/dl	7,45 (4-9,7)	7,65 (4-11,8)	0,889
Son başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin g/dl	9,35 (8-13,8)	8,65 (5,6-11,2)	0,115
KMR T2 ms	25,8 (2,8-63)	35,8 (3,8-396,8)	0,043*

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında tekrarlayan kan transfüzyonları, inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistemden artmış demir Emilimi sonucu vücutta aşırı demir birikimi oluşmaktadır. Bu demir birikimi, başta karaciğer, endokrin organlar ve kalp olmak üzere birçok organda birikerek ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle, bu hastalarda düzenli şelasyon tedavisi ve demir birikiminin sürekli izlenmesi hayati öneme sahiptir. Özellikle düzenli şelasyon tedavisi almayan hastalarda kardiyak demir birikimine bağılı komplikasyonlar, en sık ölüm sebebi olarak öne çıkmaktadır.^{100,138,139}

Son yıllarda, kardiyak T2* manyetik rezonans görüntüleme (MR), transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kardiyak demir yüklenmesini tespit etmek için invaziv olmayan, güvenilir bir yöntem olarak önemli ilgi görmüştür. Bu yöntem, kalpteki demir birikiminin doğru bir şekilde ölçülmesine olanak tanıyarak, tedavi planlamasında ve prognozun belirlenmesinde önemli bir araç haline gelmiştir. Kardiyak demir birikiminin zamanında tespiti, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamakta ve hasta sağkalımını olumlu yönde etkilemektedir.¹⁴⁰⁻¹⁴²

Çalışmamızda yer alan çocuk hastaların %53,3'ü erkek, %46,7'si ise kadın olup, ortalama yaş 17,8±5,4 yıl, ferritin düzeyi ortalaması 2427,9±1932,7 ng/mL, hemoglobin düzeyi ortalaması ise 7,5±1,6 g/dL olarak tespit edilmiştir. Benzer çalışmalar incelendiğinde, Karakaş'ın¹⁴³ 2021 yılında 11-21 yaş aralığındaki 41 beta talasemi majör tanılı çocuk üzerinde yaptığı araştırmada, ortalama yaşın 17 yıl olduğu ve hastaların %68,3'ünün erkek, %31,7'sinin kadın olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Shamshirsaz ve arkadaşlarının¹⁴⁴ 220 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 15,2 olup, %51,5'inin erkek, %48,5'inin kadın olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, ortalama hemoglobin düzeyi 9,5 g/dl, ferritin düzeyi ise 1678 ng/ml olarak rapor edilmiştir. Vogiatzi ve arkadaşlarının¹⁴⁵ 361 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise ortalama yaş 23,2 yıl olarak tespit edilip, %48,8'inin erkek, %51,2'sinin kadın olduğu ve ortalama hemoglobin düzeyinin 9,7 g/dl, ferritin düzeyinin ise 1662 ng/ml olduğu belirtilmiştir. Çalışmamız Shamshirsaz ve Vogiatzi'nin çalışmaları ile karşılaştırıldığında, yaş, ortalama hemoglobin ve ferritin düzeyleri açısından literatürle uyumlu sonuçlar göstermiştir.

Kardiyak MR, kardiyak demir birikimini non-invaziv olarak belirlemede önemli bir yöntemdir. Bu teknik sayesinde miyokardiyal demir doğrudan ölçülerek, kalp yetmezliği gelişmeden önce tedavi olanakları sağlanır. T2* MR ile miyokardiyal demir birikimi değerlendirilirken, ventrikül fonksiyonları ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) da hesaplanabilir. Belirlenen relaksasyon sürelerinin 20 ms'nin üzerinde olması, klinik olarak önemli bir demir birikiminin bulunmadığını gösterir. 15-20 ms arası hafif, 10-15 ms arası orta ve 10 ms altında ölçülen süreler ise ağır demir birikimini işaret eder. Ağır demir birikimi tespit edilen bireylerin yarısında, bir yıl içinde kalp yetmezliği gelişme riski bulunmaktadır.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

Kardiyak T2* MR sürelerine göre normal (demir birikimi olmayan) olan grubun mevcut yaş ortalaması 17 yaş (9-25) iken, anormal (demir birikimi olan) olan grubun mevcut yaş ortalaması 24 yaş (12-25) olup, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Çetinçakmak ve ekibinin¹⁴⁹ gerçekleştirdiği bir başka araştırmada, kardiyak T2* MR relaksasyon süreleri ile hastaların yaşları arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, yaş ilerledikçe kardiyak demir birikiminin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, Akçay ve arkadaşları,¹⁵⁰ hastaların yaşı ile kardiyak T2* MR relaksasyon süreleri arasındaki ilişkiyi ele aldıkları çalışmada, relaksasyon süreleri 10 ms'nin altında olan hastaların, bu sürenin üzerinde olan gruptaki hastalardan daha yaşlı olduğunu rapor etmişlerdir. Bu ilerleyen yaşla beraber demir birikiminin doğal olarak artacağı öngörüldüğünden literatürle uyumlu ve beklenen bir sonuçtu.^{151,152} Çalışmamızda demir birikimi olan <15 yaş 2 hasta vardı. Literatürde tam olarak, demir birikimi için kesin bir yaş sınırı gösterilmemiştir. Ancak, Çinde Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ≤ 10 yaşındaki 22 hastadan 6 yaşında olan üç hastada miyokardiyal demir yüklenmesi tespit edilmiştir.

İtalya'da yakın zamanda talasemi majör hastalarında kardiyak komplikasyonlar araştırılmış ve bu araştırma da kadınlarda kardiyak komplikasyon oranı anlamlı daha yüksek bulunmuş.¹⁵³ Pepe ve arkadaşlarının¹⁵⁴ çalışmasında ise bu çalışmanın aksine erkeklerde daha fazla kardiyak komplikasyon geliştiği bulunmuştur. Volpato ve arkadaşlarının¹⁵⁵ kardiyak MR ile talasemi majör hastalarını değerlendirdiği çalışmasında ise kadınlarda demir birikiminin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu bu nedenle kadın hastaların daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir. Mevcut çalışmalar incelendiğinde talasemide demir birikimine veya diğer nedenlere bağlı kardiyak etkilerin cinsiyet farklılıkları açısından bir fikir birliği yoktur. Çalışmamızda

ise Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ortalama değeri kadınlarda 0,66 mg/g (0,24-8,96), erkeklerde ise 0,57 mg/g (0,03-3,96) olup, arada istatistiksel açıdan anlamlı fark olmasa da ($p=0,067$), KMR T2* süresi kadınlarda ortalama 31,0 ms (3,8-57,0), erkeklerde 31 ms (2,8-396,8) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=<0,035$).

Pepe ve arkadaşlarının¹⁵⁶ 2019 yılında 18 yaş altındaki 68 beta talasemi majör tanılı hastayı incelediği çalışmada, anormal kardiyak T2* MR oranı %23,5 olarak belirlenmiştir. Yine bir diğer çalışmada kardiyak T2* değerleri 2.9-56.6 ms aralığında bulunmuş.¹⁵⁷ Hastaların %44'ünde miyokardiyal siderozis tespit edilmiş ve 25 hastada serum ferritin seviyesi (SFL) 576-10,284 ng/ml aralığında orta ve şiddetli siderozis olduğu bildirilmiştir. Serum ferritin seviyesi ile kardiyak T2* arasında anlamlı bir korelasyon saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda. 11 hastada (% 18,3) anormal demiri birikimi mevcut olup, 1 hastada (%1,7) hafif, 4 hastada (%6,7) orta, 6 hastada (%10) ağır demir birikimi olarak derecelendirilmiştir. Olgularımızda kardiyak demir birikiminin literatüre daha az olması kliniğimizin uzun yıllardır olan şelasyon tedavisi tecrübesi ile ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Güncel literatürde, T2* sonuçlarının farklı görüntüleme cihazı ve ülkelerde bile tekrarlanabilirliği gösterilmiştir. Westwood ve arkadaşları,¹⁵⁸ görüntüleme cihazlar arasında T2* sonuçlarının tutarlı olduğunu bildirmişlerdir. Şelasyon tedavisinin olmadığı dönemde talasemi hastalarında otopsi çalışmaları, kardiyak ve karaciğer demir birikimi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir.

Her ne kadar Kolnagou ve arkadaşlarının¹⁵⁹ 2006 yılında yayımladıkları makalede düşük ferritin düzeylerinin kardiyak demir birikimi açısından yanıltıcı olabileceğini hatta düşük ferritin düzeyleri olanların kardiyomiyopati riskinin arttığını bildirmişlerse de, Literatürdeki genel kanı kalpteki demir birikimi ile serum ferritin düzeyi arasında her zaman belirgin bir korelasyon bulunmadığı yönündedir. Bu nedenle, ağır kardiyak hemosiderozis olan vakalarda bile serum ferritin seviyeleri düşük çıkabilmektedir.

Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) arasındaki zayıf negatif ilişki, mevcut literatürde de sıklıkla gözlemlenmiş bir bulgudur. Öncel ve arkadaşlarının¹⁶⁰ yaptığı bir çalışmada, talasemi majör hastalarında kardiyak demir birikimi ile sol ventrikül fonksiyonları arasında benzer bir ilişki tespit edilmiştir. Çalışmalar, kardiyak T2* değerleri düştükçe (yani demir birikimi arttıkça), LVEF'de hafif bir düşüş gözlemlense de bu ilişkinin genellikle zayıf olduğu ve kardiyak

disfonksiyonun yalnızca ileri düzeyde demir yüklenmesi durumunda belirgin hale geldiğini göstermektedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%) arasında negatif yönde zayıf ilişki tespit ettik.

Majd ve arkadaşları,¹⁶¹ 85 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum ferritin seviyelerinin karaciğer ve kalp demir yükü ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Wahidiyat ve arkadaşları¹⁶² ise 162 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, serum ferritin seviyeleri ile karaciğer ve kalp demir yükü arasında zayıf bir ilişki bulmuşlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde, son başvurudaki ferritin ile kardiyak T2* MR süresi arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda, hastaların miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ile son başvurudaki ferritin düzeyleri ve ferritin > 2500 ng/ml olduğu sürenin (ay) pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Mandal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde MIC (ortalama 1,3) ile serum ferritin seviyeleri arasında anlamlı ancak daha zayıf bir korelasyon bulunmuştur.¹⁶³

Çalışmamızda, demir birikimine göre normal ve anormal gruplar arasında ilk başvurudaki ferritin değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak son başvuruda, normal grupta ferritin ortalaması 1326 ng/mL iken, anormal grupta 2907 ng/mL bulunmuştur. Bu sonuç, serum ferritin düzeylerinin kardiyak etkilenmeyi öngörmede önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Her ne kadar literatürde serum ferritin ve kardiyak demir birikimi arasındaki ilişki netleşmemiş olsa da çalışmamız sürecin iyi yönetilmesinin gerektiğini ve ferritin seviyelerinin dikkate alınmasının önemli olabileceğini ortaya koymuştur.

Son başvuru ferritin değerleri ile kardiyak T2* (ms) arasında negatif yönde orta düzeyde bir ilişki ($r=-0,380$) tespit edilmiştir. Bu, ferritin seviyeleri arttıkça kardiyak demir birikimini gösteren T2* değerlerinin düştüğünü ve demir birikiminin artışı işaret etmektedir. Öte yandan, son başvuruda pre-transfüzyon hemoglobin seviyeleri ile pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur ($r=0,307$). Bu bulgular, transfüzyon rejimine daha düzenli ve sıkı uyum gösteren hastalarda hemoglobin seviyelerinin daha iyi kontrol edildiği ve ferritin düzeylerinin nispeten daha düşük tutulabildiğini göstermektedir.

Pathare ve arkadaşları, 19 talasemi majör hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, deferasiroks tedavisinin 18 ay süresince kardiyak T2* MR sürelerinde anlamlı artış

sağladığını ve tedavinin kalp demir birikimini azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁶⁴ Ayrıca, 2014 yılında yayımlanan CORDELIA çalışmasında, deferasiroks ve desferoksamin tedavileri karşılaştırılmış ve 1 yıllık tedavi sonrası her iki tedavinin de kardiyak demir birikimi üzerinde benzer etkilere sahip olduğu bulunmuştur.¹⁶⁵ Hastalarımızın şelasyon tedavileri değerlendirildiğinde; % 93,3'ü Deferasiroks, %3,3'ü Deferipron + Deferasiroks, %1,7'ü Deferipron + Deferoksamin almaktaydı. Hastaların 54'ü (%90) şelatör tedavisini düzenli kullanmakta idi. Sadece bir hastamız (%1,7) şelatör tedavisi almıyordu. Hastaların büyük çoğunluğu aynı rejimle şelasyon tedavisi aldığı için rejimlerin kardiyak etkileri üzerinde etkisi incelenememiştir.

Çalışmamızda 50 vakadan 14'ü splenektomi geçirmişti. Splenektomili ve splenektomisiz hastalarda ortalama son başvuruda ferritin (ng/mL), maksimum ferritin değeri (ng/mL), sol ventrikül EF % arasında fark gözlenmedi. Splenektomi yapılan grupta demir birikimi daha yüksek olup, KMR T2* ortalama değeri 32,2ms (2,8-68,5), yapılmayan grupta ise 39,5 ms (13,3-396,8), aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,044).

Ülkemizde Aydınok ve arkadaşlarının⁶⁹ yaptığı çalışmada splenektomili talasemi hastalarında kardiyak demir birikiminin daha fazla olduğu bulunmuş ve dalağın demir metabolizması üzerindeki önemi vurgulanmıştır. Bu çalışmanın aksine, Aessopos ve arkadaşlarının¹⁶⁶ 2005 yılında yaptığı çalışmada ise talasemi hastaları kan parametreleri, kalp grafileri ve ekokardiyografi ile kardiyak olarak değerlendirilmiş, splenektomi uygulamasının bu hasta grubunda kardiyak açıdan koruyucu olabileceği belirtilmiştir. Biz yaptığımız analizler sonucunda splenektominin demir birikimi üzerine etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Talasemi hastalarında transfüzyonlarla biriken demirin ilk olarak karaciğer kupffer hücrelerinde biriktiği ve daha sonra hepatik parankim hücrelerine geçerek fibrozis ve siroza neden olduğu bilinmektedir. Karaciğer MR, karaciğer demir yükünü göstermede etkili ve non-invaziv bir yöntem olarak kullanılır.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Karaciğer biyopsisi ile bu yöntemin korelasyon gösterdiği de kanıtlanmıştır. Çalışmamızın sekonder sonlanım noktalarından biri de hastalarda karaciğer demir birikimi ile ilgili faktörleri değerlendirmektir. Yapılan batın USG'de karaciğer parankimi heterojen olan grupta, heterojen olmayan grup arasında son başvuruda ferritin değeri, demir, demir bağlama kapasitesi (UIBC), transferrin saturasyonu karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu.

Karaciğer parankimi heterojen olan grupta takipte görülen maksimum ferritin değeri ortalaması 6892 ng/ml (1358-14932), heterojen olmayan grupta ise 3166 ng/ml (228-10856) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Bundan başka, karaciğer parankimi heterojen olan grupta KMR T2* süresi 25,8 ms (2,8-63), heterojen olmayan grupta ise 35,8 ms (3,8-396,8) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Karaciğer parankiminde heterojenite ile ferritin ve T2* değerleri arasındaki ilişkinin literatürde de benzer şekilde değerlendirildiğini görmekteyiz. Örneğin, yapılan çalışmalarda karaciğer demir yüklenmesi yüksek olan hastalarda, özellikle parankim yapısında bozulma gözlemlenmiştir. “Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine” dergisinde yayımlanan bir çalışmada, karaciğer demir yükünün artmasıyla birlikte karaciğer T2* değerlerinin düştüğü ve karaciğer parankiminde heterojenite olan hastalarda ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, karaciğer T2* ve MIC (miyokardiyal demir konsantrasyonu) arasındaki ilişki de bu çalışmada vurgulanmış, ancak MIC ve karaciğer demir yükü arasında doğrudan güçlü bir ilişki gözlenmemiştir.¹⁶⁶ Çalışmamızdaki bulgular bu bağlamda literatürle uyumludur ve karaciğer parankiminde heterojenite olan hastalarda demir yükünün daha belirgin olduğu sonucunu desteklemektedir.

Çalışmamızda maksimum ferritin değerleri ile son başvuruda ölçülen ferritin seviyeleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur ($r=0,433$; $p=0,001$). Bu sonuç, hastaların bir kez yüksek ferritin düzeyine ulaştığında, bu seviyeden düşüşün genellikle sınırlı olduğunu göstermektedir. Özellikle, maksimum ferritin değerine ulaşan hastaların ferritin seviyelerinde anlamlı bir düşüş olmadığı, son ferritin değerlerinin genellikle maksimum seviyeye yakın kaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, ilerleyen süreçlerde hastaların ferritin düzeyini azaltmada güçlük yaşandığını ve bu nedenle şelasyon tedavisinin etkinliğinin daha yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttu;

- Çalışmamız tek merkezli olarak gerçekleştirilmişti. Daha geniş ve daha büyük örnekleme ile yapılacak çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.
- Hastaların büyük çoğunluğunun aynı rejimle şelatör tedavi almış olması bazı istatistiksel analizleri yapmamızı engellemiştir.

Sonuç olarak, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kardiyak demir birikiminin zamanında tespit edilmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve

komplasyonları önlemek açısından büyük önem taşımaktadır. Kardiyak T2* MR, kardiyak demir birikimini non-invaziv olarak tespit etmede güvenilir bir yöntem olup, klinik yönetim ve tedavi planlamasında etkin bir rol oynamaktadır. Çalışmamız, literatürde az sayıda bu ilişki üzerine farklı sonuçlar bulunmakta ise de, serum ferritin seviyelerinin kardiyak demir birikimini öngörmeye belirli bir rolü olabileceğini göstermiştir.

Bu nedenle, ferritin düzeylerinin yanı sıra kardiyak T2* MR sonuçlarının da dikkate alınarak, multidisipliner bir yaklaşım ile hastaların izlenmesi gerekmektedir. Şelasyon tedavisinin düzenli uygulanması, kardiyak demir birikiminin azaltılmasında kritik rol oynar. Bununla birlikte, çalışmamızın tek merkezli oluşu ve bazı tedavi rejimlerine yönelik sınırlı değerlendirme yapılabilmesi, daha geniş çaplı ve farklı merkezlerde yapılacak çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların yaş ortalaması $17,8 \pm 5,4$ olup, hastalardan 28'i (%46,7) kadın, 32'si (%53,3) erkek idi.
2. Hastaların tanı alma yaşı ortalaması $12,5 \pm 12,9$ ay, transfüzyon başlama yaşı ortalaması $14,6 \pm 16,5$ ay, şelasyon kullandığı süre ortalaması $13,9 \pm 5,9$ yıl idi.
3. Hastaların % 93,3'ü Deferasiroks, %3,3'ü Deferipron + Deferasiroks, %1,7'ü Deferipron + Deferoksamin almaktaydı. Hastaların 54'ü (%90) şelatör tedavisini düzenli kullanmakta idi. Sadece bir hastamız (%1,7) şelatör tedavisi almıyordu. Hastaların şelatör kullandığı süre ortalaması $13,9 \pm 5,9$ yıl idi.
4. Hastaların toplam transfüzyon miktarı ortalaması $271,7 \pm 159,6$ Ünite, son 1 yıldaki transfüzyon miktarı ortalaması $25,4 \pm 10,6$ Ünite idi.
5. İlk başvuruda bakılan ferritin ortalaması 2049 ng/mL (40-9433), son başvuruda ise 1366 ng/mL (164-13296) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,480$).
6. Hastaların takip süresince kaydedilen maksimum ferritin median değeri 3611,5 ng/mL(228-14932) idi.
7. Son başvuruda ferritin değer ortalaması kadınlarda 1739 ng/ml (600-13296), erkeklerde 1289 ng/ml (164-5311) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,035$).
8. Hastaların ferritin sonuçlarının 500-1500 olduğu süre ortalaması $56,8 \pm 43,4$ ay, 1500-2500 olduğu süre ortalaması $21,4 \pm 16,9$ ay, >2500 olduğu süre ortalaması $20,2 \pm 29,3$ ay idi.
9. Kardiyak T2* MR süresi ortalaması $42,2 \pm 52,2$ ms idi. MR T2* ölçümleri >20 ms normal, 15-20 ms hafif, 10-15ms orta, <10 ms ağır kardiyak demir birikimi olarak belirledik.
10. Hastaların 49'da (%81,7) T2* MR süresi >20 ms olup, demir birikimi normal sınırlarda idi. On bir hastada (% 18,3) anormal demiri birikimi mevcut olup, bir hastada (%1,7) hafif, 4 hastada (%6,7) orta, 6 hastada (%10) ağır demir birikimi olarak derecelendirilmiştir.

11. Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ortalama değeri $1,15 \pm 1,69$ mg/g, R2* değeri ortalaması $45,8 \pm 52,6$ hz, sol ventrikül EDV ortalama değeri $134 \pm 46,6$ ml, sol ventrikül EF ortalama değeri $\%56,8 \pm 8,2$ idi.
12. Kardiyak T2* MR sürelerine göre normal (demir birikimi olmayan) olan grubun mevcut yaş ortalaması 17 yaş (9-25) iken, anormal (demir birikimi olan) olan grubun mevcut yaş ortalaması 24 yaş (12-25) olup, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,037$). Hastaların kardiyak demir birikiminin daha çok ileri yaşlarda olduğu görüldü.
13. Demir birikimine göre normal ve anormal gruplar arasında ilk ve son başvurudaki ferritin değerleri karşılaştırıldığında, ilk başvurudaki ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,311$).
14. Normal olan grupta son başvurudaki ferritin ortalaması 1326 ng/mL (164-5311), anormal olan grupta ise 2907 ng/mL (1076-13296) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$). Korelasyon analizinde son başvurudaki ferritin ile kardiyak T2* MR süresi arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki görüldü ($r= -0,380$).
15. Ferritin değeri 500-1500 ile 1500-2500 olanlarda ferritin süre (<12 ay; 12-24 ay; 24-36 ay; >36 ay) grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$). Ferritin değeri 2500 üstü olanlarda ferritin süre (<12 ay; 12-24 ay; 24-36 ay; >36 ay) grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptanırken ($p=0,015$); bu farklılığın 12-24 ay olan grupta T2 değerinin daha düşük olmasından kaynaklandığı anlaşıldı ($p<0,05$).
16. Çalışmamıza dahil olan 60 hastanın 40'ı ($\%66,7$) splenektomiliydi. Hastaların splenektomi oldukları yaş ortalaması $12,4 \pm 5,3$ yıl idi.
17. Splenektomi olan ($n=40$) ve olmayan ($n=20$) hastalarda son başvuruda ferritin, takiplerde görülen maksimum ferritin değerini karşılaştırdığımızda, sonuçlar benzer olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,424$, $p=0,863$). Ancak splenektomi yapılan grupta KMR T2* ortalama değeri 32,2ms (2,8-68,5), yapılmayan grupta ise 39,5 ms (13,3-396,8) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,044$).
18. Yapılan batın USG'de karaciğer parankimi heterojen olan grupla, heterojen olmayan grup arasında son başvuruda ferritin değeri, demir, demir bağlama kapasitesi (UIBC), transferrin saturasyonu karşılaştırıldığında anlamlı fark

olmasa da, karaciğer parankimi heterojen olan grupta takipte görülen maksimum ferritin değeri ortalaması 6892 ng/ml (1358-14932), heterojen olmayan grupta ise 3166 ng/ml (228-10856) olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,028$). Bu da hastaların tek bir ferritin değerinin değil, takip süresince görülen maksimum ferritin değerinin tedavi ve takipte daha yararlı olabileceğini gösterebilir.

- 19.** Kardiyak T2* MR, talasemi majör hastalarında kardiyak demir birikiminin kantifikasyonu için değerli bir non-invaziv araçtır. Talasemi hastalarında son başvurudaki ferritin düzeyleri ve takip süresince kaydedilen maksimum ferritin değer ile Miyokardiyal demir konsantrasyonu (MIC) ve kardiyak T* MR süresi arasında ilişki olduğunu saptadık.
- 20.** Bununla birlikte, çalışmamızın tek merkezli oluşu ve bazı tedavi rejimlerine yönelik sınırlı değerlendirme yapılabilmesi, daha geniş çaplı ve farklı merkezlerde yapılacak çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Cunningham M, Shankaran V, Nathan D, Orkin SH. The Thalassemia. *Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, Look AT Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, 7th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2009:1015-1109.
2. Öner R, Altay C, Gurgey A, et al. β -Thalassemia in Turkey. *Hemoglobin*. 1990;14(1):1-13.
3. M. A. Türkiye'de beta talaseminin tarihçesi. *Türk Pediatri Dergisi*. 1991;33(3):195-197.
4. Farmakis D, Porter J, Taher A, Cappellini MD, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia international federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732.
5. Weatherall DJ CJ. *The Thalassemia Syndromes*. vol 4. Oxford; 2001:770-80.
6. G. D. Thalassemia *Türkiye Klinikleri J Haematol* 2004;2(2):144-152.
7. Cunningham M, Shankaran V, Nathan D. *The Thalassemia*. vol 7. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Saunders Elsevier; 2009:1015-1109.
8. Cianciulli P. Treatment of iron overload in thalassemia. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:208-213.
9. Canatan D. Türkiye'de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. *Hematolog*. 2014;4:11-22.
10. Aksoy M. Thalassaemia minor with large amount of fetal haemoglobin: report of four cases. *Acta haematologica*. 1959;22(3):188-193.
11. Traeger-Synodinos J, Harteveld CL. Preconception carrier screening and prenatal diagnosis in thalassemia and hemoglobinopathies: challenges and future perspectives. *Expert review of molecular diagnostics*. 2017;17(3):281-291.
12. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(9):a011692.
13. N. Ba. Beta Talasemide moleküler tanı ve yöntemleri. In: Canatan D AY, ed. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Talasemi Federasyonu; 2007:49-60.

14. Higgs DR TS, Wood WG. Human haemoglobin. In: Weatherall DJ CJ, ed. *In The Thalassaemia Syndromes*. Blackwell Science; 2001:65-120.
15. Cavdar AO AA. The incidence of α -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta haematologica*. 1971;45:312-8.
16. Aydınok Y, Oymak Y, Atabay B, et al. A national registry of thalassemia in Turkey: demographic and disease characteristics of patients, achievements, and challenges in prevention. *Turkish Journal of Hematology*. 2018;35(1):12.
17. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry*. 2013;52(47):8539-8555.
18. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. *Guidelines for the clinical management of thalassaemia*. Thalassaemia International Federation; 2008.
19. <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/erythrocytes/>
20. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemyias. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):727-743.
21. Wynn R, Bhat R, Monagle P. Normal hematopoiesis and the physiology of blood. *Pediatric hematology: A practical guide*. 2017:1-6.
22. R. H. Thalassaemia syndromes in hematology basic principles an practice. In: R H, ed. *Hematology : basic principles and practice*. 2000:chap 485-509.
23. RHD. *Gene Regulation in Hematopoiesis: New Lessons from Thalassaemia*. vol 1. American Society of Hematology Education Program Book; 2004.
24. Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 2014;
25. The HbVar Database. http://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query_vars3
26. Flint J HR, Boyce AG, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillie're's Clin Haematol*. 1998;11(1):1-51.

27. Tadmouri GO, Başak AN. β -Thalassemia in Turkey: A review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin*. 2001;25(2):227-239.
28. Başak AN. Talasemi Moleküler Genetiği. *Temel Moleküler Hematoloji Kursu*. 2005:99-106.
29. Ozkinay F, Onay H, Karaca E, et al. Molecular basis of β -thalassemia in the population of the Aegean region of Turkey: identification of a novel deletion mutation. *Hemoglobin*. 2015;39(4):230-234.
30. Thein SL. Pathophysiology of β thalassemia—A guide to molecular therapies. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):31-37.
31. M. Y. *Yurdakök Pediatri* vol 1. Baskı. Güneş Tıp Kitap Evi; 2017.
32. Weatherall D. Pathophysiology of thalassaemia. *Baillière's clinical haematology*. 1998;11(1):127-146.
33. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genetics in medicine*. 2010;12(2):61-76.
34. Sanchez-Villalobos M, Blanquer M, Moraleda JM, Salido EJ, Perez-Oliva AB. New insights into pathophysiology of β -thalassemia. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:880752.
35. Porter JB, Garbowski M. The pathophysiology of transfusional iron overload. *Hematology/oncology clinics*. 2014;28(4):683-701.
36. Hassan ZJ, Muneeb & Khan, Waqar & Khan, M. *Essential of Special Patholog* 2015.
37. DJ. W. The Thalassemias: Disorders of Globin Synthesis. McGraw-Hill Education. Accessed 04.07, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1581§ionid=94305138>
38. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in laboratory diagnosis of thalassemia. *Frontiers in molecular biosciences*. 2020;7:74.
39. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1202(1):180-187.

40. Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2018;70:43-53.
41. Celik MM, Gunesacar R, Oktay G, Duran GG, Kaya H. Spectrum of α -thalassemia mutations including first observation of--FIL deletion in Hatay Province, Turkey. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2013;51(1):27-30.
42. Muncie Jr HL, Campbell JS. Alpha and beta thalassemia. *American family physician*. 2009;80(4):339-344.
43. Motiani A, Zubair M, Sonagra A. Laboratory Evaluation of Alpha Thalassemia. *StatPearls*. 2024;
44. Harewood J AA. Alpha Thalassemia. *StatPearls Publishing*. 09.04.2023 2023;
45. Tamary H DO. Alpha-Thalassemia. In: Adam MP FJ, Mirzaa GM, et al., ed. *GeneReviews*® University of Washington; 2005.
46. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *ASH Education Program Book*. 2009;2009(1):26-34.
47. Curran M, Mikhael M, Sun W-D, et al. Perinatal management of Bart's hemoglobinopathy: paradoxical effects of intrauterine, transplacental, and partial exchange transfusions. *American Journal of Perinatology Reports*. 2020;10(01):e11-e14.
48. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013;3(2):a011775.
49. Bianco I, Cappabianca MP, Foglietta E, et al. Silent thalassemias: genotypes and phenotypes. *Haematologica*. 1997;82(3):269-280.
50. Jameel T, Baig M, Ahmed I, Hussain MB, bin Doghaim Alkhamaly M. Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pakistan journal of medical sciences*. 2017;33(3):665.
51. Keramati MR, Maybodi NT. The effect of Iron Deficiency Anemia (IDA) on the HbA2 level and comparison of hematologic values between IDA and thalassemia minor. *International Journal of Hematology and oncology*. 2007;34(1):151-156.
52. Galanello R, Cao A. Relationship between Genotype and Phenotype: Thalassemia Intermedia a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;850(1):325-333.

53. Borgna- Pignatti C, Marsella M, Zanforlin N. The natural history of thalassemia intermedia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1202(1):214-220.
54. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. *Blood reviews*. 2012;26:S24-S27.
55. Bajwa H, Basit H. Thalassemia.[Updated 2023 Aug 8]. *Stat Pearls [Internet] Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing*. 2024;
56. AL. L. Beta-Thalassemia. In: Adam MP FJ, Mirzaa GM, et al., editor. Seattle (WA): GeneReviews® University of Washington; 2000.
57. Brancaloni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini M. Laboratory diagnosis of thalassemia. *International Journal of laboratory hematology*. 2016;38:32-40.
58. Karakas S, Tellioglu AM, Bilgin M, Omurlu IK, Caliskan S, Coskun S. Craniofacial characteristics of thalassemia major patients. *The Eurasian journal of medicine*. 2016;48(3):204.
59. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. *Current opinion in hematology*. 2009;16(3):187-194.
60. Kontoghiorghes GJ. Iron load toxicity in medicine: from molecular and cellular aspects to clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12928.
61. Taher A, Musallam KM, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: an update. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2009;1(1):e2009004-e2009004.
62. Shazia Q, Mohammad Z, Rahman T, Shekhar HU. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in Beta thalassemia major patients: a review of the literature. *Anemia*. 2012;2012(1):270923.
63. Porter JB. Practical management of iron overload. *British journal of haematology*. 2001;115(2):239-252.
64. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2017;2017(1):265-271.
65. Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1202(1):1-9.

66. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassemia in America: Implications for primary care. *Annals of medicine*. 2015;47(7):592-604.
67. Makmettakul S, Tantiworawit A, Phrommintikul A, et al. Cardiorenal syndrome in thalassemia patients. *BMC nephrology*. 2020;21:1-11.
68. Lee WJ, Mohd Tahir NA, Chun GY, Li SC. The impact of chelation compliance in health outcome and health related quality of life in thalassaemia patients: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2024;22(1):14.
69. Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, Alper H. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011;33(5):374-378.
70. Weinreb NJ, Rosenbloom BE. Splenomegaly, hypersplenism, and hereditary disorders with splenomegaly. 2013;
71. Taher AT, Otrrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassemia and hypercoagulability. *Blood reviews*. 2008;22(5):283-292.
72. Natesirinilkul R. Thromboembolism in beta-thalassemia disease. *Beta Thalassemia*. 2019:109.
73. Voskou S, Aslan M, Fanis P, Phylactides M, Kleanthous M. Oxidative stress in β -thalassaemia and sickle cell disease. *Redox biology*. 2015;6:226-239.
74. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta haematologica*. 1998;99(2):76-79.
75. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(1):36-43.
76. Bahrani S, Teimouri-Jervekani Z, Sadeghi M. Thrombotic Events and Anticoagulants in Beta-thalassemia Patients with Focus on Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Brief Review. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(9):100912.
77. Perisano C, Marzetti E, Spinelli MS, Calla CAM, Graci C, Maccauro G. Physiopathology of Bone Modifications in β - Thalassemia. *Anemia*. 2012;2012(1):320737.
78. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major. *Bone*. 2011;48(3):425-432.

79. Shawkat AJaAHJ. Clinical Complications of Beta-Thalassemia Major. 2019;
80. Piga A. Impact of bone disease and pain in thalassemia. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2017;2017(1):272-277.
81. Tyler P, Madani G, Chaudhuri R, Wilson L, Dick E. The radiological appearances of thalassaemia. *Clinical radiology*. 2006;61(1):40-52.
82. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatric endocrinology reviews*. 2007;5(2):642.
83. Lubis DA, Yunir E. Endocrinopathies in thalassemia major patient. IOP Publishing; 2018:012174.
84. Habbash F, Al-Bati W, Al-Hashim H, et al. Endocrine complications and the effect of compliance with chelation therapy in patients with beta thalassemia major in eastern province of Saudi Arabia. *Journal of Blood Medicine*. 2022:763-774.
85. De Sanctis V SA, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, Karimi M, Yassin MA, El Awwa A, Stoeva I, Raiola G, Galati MC, Bedair EM, Fiscina B, El Kholy M. 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):8-18.
86. Shafiei A, Ehsani M, Shahgholi E, Aghabekloo S. Assessing Pulmonary Function Tests in Patients with Thalassemia Major: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical and Basic Research*. 2022;6(2):21-30.
87. Landing B, Nadorra R, Hyman C, Ortega J. Pulmonary lesions of thalassemia major. *Perspectives in pediatric pathology*. 1987;11:82-96.
88. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, et al. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest*. 1990;98(5):1138-1142.
89. Abd El Hakeem A, Mousa S, AbdelFattah M, AbdelAziz A, Abd El Azeim S. Pulmonary functions in Egyptian children with transfusion- dependent β - thalassemia. *Transfusion Medicine*. 2019;29(1):55-60.
90. Mangia A, Bellini D, Cillo U, et al. Hepatocellular carcinoma in adult thalassemia patients: an expert opinion based on current evidence. *BMC gastroenterology*. 2020;20:1-14.

91. Jafroodi M, Asadi R, Heydarzadeh A, Besharati S. Effect of hepatic iron concentration and viral factors in chronic hepatitis C-infected patients with thalassemia major, treated with interferon and ribavirin. *International Journal of General Medicine*. 2011;529-533.
92. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(13):3479-3488.
93. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. Cardiac status in well- treated patients with thalassemia major. *European journal of haematology*. 2004;73(5):359-366.
94. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today—prediction, prevention and management. *European journal of haematology*. 2008;80(2):93-106.
95. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, et al. β -thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(3):451-458.
96. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(9):574-578.
97. de Dreuzy E, Bhukhai K, Leboulch P, Payen E. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biomedical journal*. 2016;39(1):24-38.
98. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, et al. Current status of beta- thalassemia and its treatment strategies. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2021;9(12):e1788.
99. Yaprak I. Beta talasemi tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Sted*. 2004;13(2):58-9.
100. Bayanzay K, Alzoebe L. Reducing the iron burden and improving survival in transfusion-dependent thalassemia patients: current perspectives. *Journal of blood medicine*. 2016:159-169.
101. Sarker NR, Ghosh AK, Saha SK, Shahriar A. Recent advances in the management of Thalassaemia: A Review Update. *Journal of Shaheed Suhrawardy Medical College*. 2014;6(1):31-37.
102. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta haematologica*. 2013;130(2):64-73.
103. Remacha A SC, Contreras E, De Heredia CD, Grifols JR, Lozano M, Nuñez GM, Salinas R, Corral M, Villegas A. Spanish Society of Blood Transfusion; Spanish Society of Haematology and

- Haemotherapy. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood Transfus.* 2013;11(1):128-39.
104. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood.* 2006;107(9):3436-3441.
 105. Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, et al. A review on iron chelators in treatment of iron overload syndromes. *International journal of hematology-oncology and stem cell research.* 2016;10(4):239.
 106. Januar SS, Lai AH. Safety and efficacy of iron chelation therapy with deferiprone in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Therapeutic advances in hematology.* 2012;3(5):299-307.
 107. Allegra S, Cusato J, De Francia S, et al. Deferasirox pharmacokinetic evaluation in β -thalassaemia paediatric patients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2017;69(5):525-528.
 108. Babu T, Panachiyil GM, Sebastian J, Ravi MD. Effectiveness and tolerability of twice daily dosing of deferasirox in unresponsive and intolerant transfusion-dependent beta-thalassemia patients: A narrative review. *Indian Journal of Pharmacology.* 2020;52(6):514-519.
 109. Diabetes NIO, Digestive, Diseases K. *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury.* National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
 110. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2012;120(18):3657-3669.
 111. Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine.* 2017;19(6):609-619.
 112. Cadili A, de Gara C. Complications of splenectomy. *The American journal of medicine.* 2008;121(5):371-375.
 113. Sharma A, Mathew ME, Puri L. Splenectomy for people with thalassaemia major or intermedia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;(9)
 114. Thomas ED, Sanders JE, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *The Lancet.* 1982;320(8292):227-229.
 115. Angelucci E, Pilo F, Targhetta C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and related disorders. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* 2009;1(1)

116. Rattananon P, Anurathapan U, Bhukhai K, Hongeng S. The future of gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia: The power of the lentiviral vector for genetically modified hematopoietic stem cells. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:730873.
117. Soni S. Gene therapies for transfusion dependent β -thalassemia: current status and critical criteria for success. *American Journal of Hematology*. 2020;95(9):1099-1112.
118. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(16):1479-1493.
119. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(2):164.
120. Plaikner M, Kremser C, Zoller H, Jaschke W, Henninger B. Monitoring iron overload: Relationship between R2* Relaxometry of the liver and serum ferritin under different therapies. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2018;8
121. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*. 2014;6(4):748-773.
122. Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with β -thalassaemia major. *Pediatric radiology*. 2007;37:1191-1200.
123. Fianza PI, Rahmawati A, Widihashta SH, et al. Iron Overload in Transfusion- Dependent Indonesian Thalassemic Patients. *Anemia*. 2021;2021(1):5581831.
124. Basu S, Rahaman M, Dolai TK, Shukla PC, Chakravorty N. Understanding the intricacies of iron overload associated with β -thalassemia: a comprehensive review. *Thalassemia Reports*. 2023;13(3):179-194.
125. Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, Wood J, Coates T. Treating thalassemia major-related iron overload: the role of deferiprone. *Journal of blood medicine*. 2012:119-129.
126. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(5):327-331.
127. Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, et al. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. *British Journal of Haematology*. 2022;196(2):336-350.

128. Khaled A, Ezzat DA, Salem HA, Seif HM, Rabee H. Effective method of evaluating myocardial iron concentration in pediatric patients with thalassemia major. *Journal of Blood Medicine*. 2019;227-233.
129. Zhao R, Velikina J, Reeder SB, Vasawala S, Jeng M, Hernando D. Validation of liver quantitative susceptibility mapping across imaging parameters at 1.5 T and 3.0 T using SQUID susceptometry as reference. *Magnetic resonance in medicine*. 2023;89(4):1418-1428.
130. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists. *Radiographics*. 2018;38(2):392-412.
131. Öncel D, Çakır A, Öncel G. MR T2* Evaluation of the Hepatic and Myocardial ID Iron Deposition in Thalassemia Major Patients and the Correlation of the Results with Serum Ferritin Levels and Cardiac Functions. *Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital*. 2020;10(3)
132. Farhangi H, Badii Z, Moghaddam HM, Keramati MR. Assessment of heart and liver iron overload in thalassemia major patients using T2* magnetic resonance imaging. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2017;33:228-234.
133. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10(1):42.
134. Bayraktaroglu S, Karadas N, Onen S, Karapinar DY, Aydinok Y. Modern management of iron overload in thalassemia major patients guided by MRI techniques: real-world data from a long-term cohort study. *Annals of Hematology*. 2022;101(3):521-529.
135. Pennell D, Udelson J, Arai A, et al. American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(3):281-308.
136. Lidén M, Adrian D, Widell J, Uggla B, Thunberg P. Quantitative T2* imaging of iron overload in a non-dedicated center—Normal variation, repeatability and reader variation. *European journal of radiology open*. 2021;8:100357.
137. Kuo KH, Mrkobrada M. A systematic review and meta-analysis of deferiprone monotherapy and in combination with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patients with β -thalassemia. *Hemoglobin*. 2014;38(6):409-421.
138. Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, Cappellini MD. Treating iron overload in patients with non- transfusion- dependent thalassemia. *American journal of hematology*. 2013;88(5):409-415.

139. Kwiatkowski JL. Current recommendations for chelation for transfusion- dependent thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1368(1):107-114.
140. Fragasso A, Ciancio A, Mannarella C, et al. Myocardial iron overload assessed by magnetic resonance imaging (MRI) T2* in multi-transfused patients with thalassemia and acquired anemias. *European journal of internal medicine*. 2011;22(1):62-65.
141. Karakas Z, Yilmaz Y, Bayramoglu Z, et al. Magnetic resonance imaging during management of patients with transfusion-dependent thalassemia: a single-center experience. *La radiologia medica*. 2018;123:572-576.
142. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106(4):1460-1465.
143. H. K. *Talasemi Majör Tanılı Çocuklarda Miyokardiyal Demir Birikimini Biyobelirteçler Öngörebilir Mi?* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2021.
144. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC endocrine disorders*. 2003;3:1-6.
145. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British journal of haematology*. 2009;146(5):546-556.
146. Origa R, Danjou F, Cossa S, et al. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassaemia major. *British journal of haematology*. 2013;163(3):400-403.
147. Carpenter J-P, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011;123(14):1519-1528.
148. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, et al. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *haematologica*. 2008;93(9):1385-1388.
149. Çetinçakmak MG, Hattapoğlu S, Menzilioğlu S, Alan B, Uçar A, Bilici A. MRI-based evaluation of the factors leading to pituitary iron overload in patients with thalassemia major. *Journal of Neuroradiology*. 2016;43(4):297-302.

150. Akcay A, Salcioglu Z, Oztarhan K, et al. Cardiac T2* MRI assessment in patients with thalassaemia major and its effect on the preference of chelation therapy. *International journal of hematology*. 2014;99:706-713.
151. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Network TCR. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104(1):34-39.
152. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(7):2973-2978.
153. Meloni A, Pistoia L, Maffei S, et al. Gender differences in knowledge and perception of cardiovascular disease among Italian thalassemia major patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):3736.
154. Pepe A, Maffei S, Pistoia L, et al. Gender differences in the development of CMR abnormalities and cardiac complications: a multicentric prospective study in a large cohort of thalassemia major patients. American Society of Hematology Washington, DC; 2016.
155. Volpato E, Cassinerio E, Fasulo MR, et al. Gender Differences in Iron Overload and Left Ventricular Function in a Cohort of Thalassemia Major Patients: A Prospective Study of a Single Italian Center Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Blood*. 2007;110(11):3819.
156. Pepe A, Meloni A, Filosa A, et al. Correlation between Changes in Cardiac Iron and Hepatic Iron in Pediatric Patients with Thalassemia Major. *Blood*. 2019;134:2241.
157. Guo H, Au WY, Cheung JS, et al. Myocardial T2 quantitation in patients with iron overload at 3 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;30(2):394-400.
158. Westwood MA, Anderson LJ, Firmin DN, et al. Interscanner reproducibility of cardiovascular magnetic resonance T2* measurements of tissue iron in thalassemia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;18(5):616-620.
159. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, Kontoghiorghes GJ. 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):219-227.
160. Eghbali A, Taherahmadi H, Shahbazi M, Bagheri B, Ebrahimi L. Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major β -thalassemia. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology*. 2014;4(1):17.

161. Majd Z, Haghpanah S, Ajami GH, et al. Serum ferritin levels correlation with heart and liver MRI and LIC in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015;17(4)
162. Wahidiyat PA, Liauw F, Sekarsari D, Putriasih SA, Berdoukas V, Pennell DJ. Evaluation of cardiac and hepatic iron overload in thalassemia major patients with T2* magnetic resonance imaging. *Hematology*. 2017;22(8):501-507.
163. Mandal S, Sodhi KS, Bansal D, et al. MRI for quantification of liver and cardiac iron in thalassemia major patients: pilot study in Indian population. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84:276-282.
164. Pathare A, Taher A, Daar S. Deferasirox (Exjade®) significantly improves cardiac T2* in heavily iron-overloaded patients with β -thalassemia major. *J Annals of hematology*. 2010;89:405-409.
165. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *J Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(10):1447-1454.
166. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in β -thalassemia. *Annals of hematology*. 2005;84:353-357.
167. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica*. 2008;93(10):1584-1586.
168. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2010;16(13):1587.
169. Mazza P, Giua R, De Marco S, et al. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*. 1995;80(5):398-404.