

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEMİR BİRİKİMİNE BAĞLI YETMEZLİK GELİŞEN ENDOKRİN
ORGANLARIN T2 VE T2* DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Gökçe YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Ankara

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEMİR BİRİKİMİNE BAĞLI YETMEZLİK GELİŞEN ENDOKRİN
ORGANLARIN T2 VE T2* DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Gökçe YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tuncay Hazirolan

Ankara

2013



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
 Telefon: 0 (312) 305 1082 - Faks: 0 (312) 310 0580
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Sayı: B.30.2.HAC.0.05.07.00 / 81

28 Ocak 2013

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 23.01.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/02
Proje No : HEK 12/186 (Değerlendirme Tarihi 28.11.2012)
Karar No : HEK 12/186 - 01

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, öğretim üyelerinden Doç. Dr. Tuncay Hazirolan'ın sorumlu araştırmacı olduğu Dr. Gökçe Yıldırım ile birlikte çalışacakları HEK 12/186 kayıt numaralı ve "**Demir Birikimine Bağlı Yetmezlik Gelişen Endokrin Organların T2 ve T2* Değerlerinin Belirlenmesi**" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9. Prof. Dr. Songül Vajzoğlu (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 3. Prof. Dr. Hakan S. Orer (Üye) | 11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| Prof. Dr. Cenk Sökmenstür (Üye) | 13. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Kafiye Eroğlu (Üye) | 14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | GÖREVLİ |
| | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye) |

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. O. Macit ARIYÜREK'e ve şahsında Radyoloji bölümünün tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmama öneri, katkı ve yorumlarıyla destek olan Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Hasta tetkiklerini özveriyle gerçekleştiren teknisyenlerimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca gösterdikleri sonsuz sevgi ve destek için sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Gökçe YILDIRIM

ÖZET

Yıldırım G., Demir birikimine bağlı yetmezlik gelişen endokrin organların T2 ve T2* değerlerinin belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Bu çalışmada ilk aşamada, tiroid, pituiter bez için normal R2/T2 değerleri, pankreas için normal R2*/T2* değerlerinin belirlenmesi; normal grup hastalar ile talasemi majör hastalarının ölçümleri arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi ve belirlenen normal değerler kılavuzluğunda bu endokrin organlar için patolojik eşik R2/T2 ve R2*/T2* değerlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın kontrol grubu için Ağustos 2010-Eylül 2012 tarihleri arasında, herhangi başka bir sebepten beyin-hipofiz, boyun ve/veya abdomen MRG çekimi için bölümümüze başvuran, anemisi olmayan, demir birikimi için herhangi bir risk faktörü taşımayan ve tiroid, pituiter bez ve pankreasla ilgili endokrin bozukluğu bulunmayan, 10-80 yaş arası olgular dahil edildi. Bu gruplardan elde edilen değerler, talasemi hastalarının ölçümlerinde normal referans değerler olarak kullanıldı. Hasta grubu, endokrin bozukluğu olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrılmış, 10-50 yaş arası beta talasemi majör hastalarından oluşmaktaydı. Endokrin yetmezlik olup olmadığının belirlenmesi için yapılan kan tetkikleri; pituiter bez için FSH, LH, kortizol ve ACTH değerlerine ek olarak kadınlarda östradiol ve erkeklerde testosteron düzeyleri, tiroid için TSH, serbest T3 ve serbest T4 değerleri, pankreas için açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyleri çalışıldı. Bu değerlerden herhangi birinde, laboratuvar referans değerlerine göre anormalliği olan hastalar, ilgili organda yetmezlik tanısı aldı. Kontrol ve hasta gruplarına ait MRG'lerin tamamı 1,5 T MRG cihazında elde olundu. Tiroid ve pituiter bez için multi TE spin eko, pankreas için multi TE gradient eko sekansları kullanılarak görüntüler elde olundu. Görüntülerin analizinde özel yazılım kullanıldı. Tüm gruplarda, talasemi majör hastaları ile kontrol grubu normal bireyler arasında, R2/T2 ve R2*/T2* değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (pituiter bez ve pankreas için $p<0,001$, tiroid için $p<0,009$); bunlar arasında en yüksek duyarlılık ve özgüllük pituiter bez grubunda olup bunlar sırasıyla %100 ve %85.7 idi. Tüm gruplarda endokrin yetmezliği olan ve olmayan olarak ayrılan alt gruplar arasında R2/T2 ve R2*/T2* değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm gruplarda R2/T2 ve R2*/T2* değerleri ile serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Gruplar içinde sadece pituiter bez T2 değerleri ile kardiyak demir birikimi açısından anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,011$). Diğer gruplarda kardiyak ve karaciğerde, pituiter bezde karaciğer demir birikimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

ABSTRACT

Yıldırım G., Determination of the T2 and T2* values of the endocrin organs that developed disfunction as a result of iron overload, Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Radiology, Ankara, 2013. The purpose of this study at first stage is to determine the normal R2/T2 for thyroid and pituitary gland, and R2*/T2* values for pancreas, and then at the second stage to evaluate if there is any difference between T1 values of normal subjects and thalassemia major patients and to determine cut-off values for these endocrin glands by the help of the results of first stage. For control group, between August 2010 and September 2011, patients who were admitted to the Hacettepe University Department of Radiology for brain-pituitary gland, neck or abdominal MR imaging because of any other medical reasons were included to the study; those patients did not have any known abnormalities about thyroid, pituitary gland and pancreas, and they had no anemia or no risk for iron overload. Those patients' ages were between 10-80 years. The results of those control subjects were accepted as reference values for the evaluation of beta thalassemia major patients at second stage. Thalassemia research groups were comprised of the patients between 10-50 years of age and they were divided into two subgroups as insufficient or not for each organ. Some blood tests were performed for the evaluation of any insufficiency; FSH, LH, cortisol and ACTH, additionally estradiol for women and testosterone for men for pituitary functions; TSH, free T3 and free T4 levels for thyroid functions; fasting blood glucose and fasting blood insulin levels for pancreas. When a patient had an abnormal result according to the laboratory reference values for any of those tests were accepted as insufficiency with the related organ. All the images of control and beta thalassemia major patients were performed with 1,5 T MRI system; multi TE SE sequences for thyroid and pituitary gland, and multi TE GRE sequences were preferred for pancreas. A special software was used for image analysis. In all organ groups, a significant difference was found between control subjects and thalassemia major patients about R2/T2 and R2*/T2* values (for pituitary gland and pancreas $p < 0,001$ and for thyroid gland $p < 0,009$). The best specificity and sensitivity values were obtained in pituitary gland group, these values were 100% and %85,7 respectively. There were no significant difference between the subgroups (insufficient or not) of thalassemia major patients according to R2/T2 and R2*/T2* values and also there were no significant difference between those values and serum ferritin levels for each subgroup of thalassemia patients. Among all of the three thalassemia groups, only pituitary R2/T2 values were in correlation with cardiac iron overload ($p = 0,011$). There were no significant correlation cardiac

and liver iron overload with the values of both thyroid and pancreas, and also there was no correlation between liver iron overload and the values of pituitary gland.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK KURUL ONAYI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DEMİRİN METABOLİZMASI VE ÖNEMİ	3
2.1.1. Emilim	4
2.1.2. Dağılımı ve depolanması	5
2.1.3. Atılımı	7
2.1.4. Aşırı Demir Birikimi	8
2.2.1. Aşırı Demir Birikiminin Bölgelere Göre Sınıflanması	8
2.2.1.1. Parankimal / retikuloendotelyal demir yüklenmesi	8
2.2.1.1.1. Primer Hemokromatozis (=Hereditör hemokromatozis)	10
2.2.1.1.2. Sekonder Hemokromatozis	10
2.2. TALASEMİ SENDROMLARI	12
2.2.1. Epidemiyoloji	12
2.2.2. Patofizyoloji ve Klinik	13
2.2.3. Beta Talasemi Majör	14
2.2.4. Beta Talasemi İntermedia	15
2.2.5. Beta Talasemi Minör	15
2.2.6. Alfa Talasemi	15

2.2.7. Talasemi Tanısı	16
2.2.8. Talasemi Tedavisi	17
2.3. AŞIRI DEMİR BİRİKİMİNİN TEDAVİSİ	19
2.3.1. Demir yüklenmesinde tedavi endikasyonları	19
2.3.2. Flebotomi	19
2.3.3. Demir Şelasyon Tedavisi	19
2.3.3.1. Desferoksamin (DFO)	20
2.3.3.2. Deferipron (DFP)	21
2.3.3.3. Deferasiroks	22
2.4. DEMİR YÜKLENMESİNİN TANISI VE DOKU DEMİR YÜKÜNÜN BELİRLENMESİ	22
2.4.1. Serbest plazma demir düzeyi-transferrine bağlı olmayan demir	23
2.4.2. Transferin satürasyonu	23
2.4.3. Serum ferritin düzeyleri	24
2.4.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	25
2.4.4.1. Sinyal intensite oranlarının ölçüldüğü metodlar (SIR metodları)	26
2.4.4.2. Relaksometri metodları	26
2.4.4.2.1. T2 relaksometri metodları	27
2.4.4.2.2. T2* relaksometri metodları	27
2.4.4.2.3. Hangi relaksometri Yöntemi Tercih Edilmeli?	28
2.4.4.3. Superconducting Quantum Interface Device (SQUID) – Biyomanyetik karaciğer suseptometre	29
2.4.4.4. Karaciğer biyopsisi	29
2.4.4.5. Diğer metodlar	30
2.5. PİTÜİTER, TİORİD VE PANKREASTA DEMİR BİRİKİMİ VE ENDOKRİN DİSFONKSİYON	31
2.5.1. Pituitier Demir Birikimi	31
2.5.2. Tiroidal Demir Birikimi	32
2.5.3. Pankreatik Demir Birikimi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	34

3.1.1. Kontrol Grubu	34
3.1.2. Hasta Grubu	34
3.2. YÖNTEM	34
3.2.1. Tirod, pituiter bez ve pankreas MRG protokolü ve çekim özellikleri	34
3.2.2. Tiroid ve pituiter bez için T2, pankreas için T2* ölçümleri ve tanımlamalar	35
3.3.2. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	42
4. BULGULAR	43
4.1.Pituiter bez grubu	43
4.2.Tiroid grubu	48
4.3.Pankreas grubu	55
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	68
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenocorticotropin Hormone
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AUC	: Area under curve (Eğri altında kalan alan)
BOLD	: Blood oxygen level-dependent
DFO	: Desferoksamin
DFP	: Deferipron
DMT1	: Divalent metal transporter-1
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FSH	: Follicle Stimulating Hormone (Folikül Uyarıcı Hormon)
GRE	: Gradyent eko
HBV	: Hepatit B virus
HCV	: Hepatit C virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen
LH	: Luteinizing Hormone
MR	: Manyetik rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
ROC	: Receiver Operating Characteristics
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
R2*	: R2 star ($1/T2^*$)
SE	: Spin eko
SIR	: Signal Intensity Ratio
SQUID	: Superconducting Quantum Interface Device
T	: Tesla
TE	: Time of echo
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone (Tiroid Uyarıcı Hormon)
TR	: Time of repetition
T2*	: T2 star

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1: Hemoglobin döngüsü.	4
Şekil 2.2 : İnsan vücudundaki demir metabolizmasının temel basamakları.	6
Şekil 3.1: Pituiter bez R2/T2 ölçümleri.	36
Şekil 3.2: Yüksek demir içeriği ile uyumlu R2 ve T2 değerlerine sahip pituiter bez ölçümleri.	37
Şekil 3.3: Tiroid bezi R2/T2 ölçümleri.	38
Şekil 3.4: Yüksek demir içeriği ile uyumlu R2 ve T2 değerlerine sahip tiroid bezi ölçümleri.	39
Şekil 3.5: Pankreas R2*/T2* ölçümleri.	40
Şekil 3.6: Yüksek demir içeriği ile uyumlu R2* ve T2* değerlerine sahip pankreas ölçümleri.	41
Şekil 4.1.1: Pituiter bez kontrol ve talasemi majör gruplarının cinsiyet dağılımları.	43
Şekil 4.1.2.: Pituiter bez talasemi majör grubunun kalp ve karaciğer demir birikimi dağılımı.	44
Şekil 4.1.3.: Pituiter yetmezliği olan talasemi majör hastalarında kalp ve karaciğer demir birikimi dağılımı.	44
Şekil 4.1.4: Pituiter bez ölçümlerinde ortalama R2 değerinin, talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.	45

Şekil 4.1.5.: Pituitier bez ölçümlerinde ortalama T2 değerinin,	46
talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.	
Şekil 4.1.6.: Pituitier bez ölçümlerinde ortalama R2 değerinin,	47
pituitier yetmezlik gösteren talasemi major hastalarını,	
pituitier yetmezlik göstermeyen talasemi major hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.	
Şekil 4.1.7.: Pituitier bez ölçümlerinde ortalama T2 değerinin,	48
pituitier yetmezlik gösteren talasemi mjör hastalarını, pituitier yetmezlik göstermeyen talasemi major hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.	
Şekil 4.2.1.: Tiroid kontrol ve talasemi majör gruplarının	49
cinsiyet dağılımları.	
Şekil 4.2.2.: Tiroid grubu talasemi majör hastalarında kalp ve karaciğer	50
demir birikimi dağılımı.	
Şekil 4.2.3.: Hipotiroidisi olan talasemi majör hastalarında kalp	50
ve karaciğer demir birikimi dağılımı.	
Şekil 4.2.4.: Tiroid ölçümlerinde ortalama R2 değerinin,	51
talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.	
Şekil 4.2.5.: Tiroid ölçümlerinde ortalama T2 değerinin, talasemi major	52
hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.	
Şekil 4.2.6.: Tiroid ölçümlerinde ortalama R2 değerinin, hipotiroidisi	53

olan talasemi hastalarını, hipotiroidisi olmayan talasemi major

hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.

Şekil 4.2.7.: Tiroid ölçümlerinde ortalama T2 değerinin, hipotiroidisi 54

olan talasemi hastalarını, hipotiroidisi olmayan talasemi major

hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.

Şekil 4.3.1.: Pankreas kontrol ve talasemi gruplarının cinsiyet dağılımları. 55

Şekil 4.3.2.: Pankreas grubu talasemi majör hastalarında kalp 56

ve karaciğer demir birikimi dağılımı.

Şekil 4.3.3.: Diabetes mellitusu olan talasemi majör hastalarında kalp 56

ve karaciğer demir birikimi dağılımı.

Şekil 4.3.4.: Pankreas ölçümlerinde ortalama R2* değerinin, talasemi 57

majör hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme

etkinliğini gösteren ROC eğrisi.

Şekil 4.3.5.: Pankreas ölçümlerinde ortalama R2* değerinin, talasemi 58

major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme

etkinliğini gösteren ROC eğrisi.

Şekil 4.3.6.: Pankreas ölçümlerinde ortalama R2* değerinin, 59

diabetes mellitusu olan talasemi hastalarını, diabetes mellitusu

olmayan talasemi hastalarından ayırt edebilme etkinliğini

gösteren ROC eğrisi.

Şekil 4.3.7.: Pankreas ölçümlerinde ortalama T2* değerinin, 60

diabetes mellitusu olan talasemi hastalarını, diabetes mellitusu

olmayan talasemi hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi.

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1: Demir Aşırı Yüklönmesi Sendromları. 9**Tablo 2.2:** Beta Talasemi Sınıflaması. 14

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir insan vücudunda temel fizyolojik süreçler için gerekli eser elementtir. İnsan vücudunda aktif ve etkin fizyolojik bir demir ekskresyon mekanizması olmadığı için, vücutta net demir girişinin fazla olduğu durumlar dokularda aşırı demir birikimi ile sonuçlanmaktadır. Aşırı demir; hereditör hemokromatoziste olduğu gibi intestinal absorpsiyon yoluyla ya da talasemi başta olmak üzere transfüzyon bağımlı anemilerde olduğu gibi tekrarlayan transfüzyon tedavileri aracılığı ile organizmaya girmektedir. Demir, hem fizyolojik koşullarda hem de aşırı birikim durumlarında, ferritin başta olmak üzere, proteinlere bağlı halde hepatositlerde ve hepatik/ekstrahepatik retikuloendotelial sistem hücrelerinde depolanır. Aşırı demirin depo proteinlerine bağlı halde bulunan komponenti rölatif olarak zararsızdır. Ancak ilerleyen aşamalarda depo protein kapasitesinin aşılması ile dokularda demir toksisitesinden esas sorumlu olan serbest demir ortaya çıkmaya başlar. Demirin bu formu, serbest radikallerin oluşması yoluyla hücresel düzeyde toksisiteye neden olur. Demir birikiminde görece korunaklı organlar olsa da vücutta birçok doku ve organda birikim söz konusu olmaktadır.

Beta talasemi major, kronik hemolitik anemiye neden olan kalıtsal bir hemoglobin bozukluğudur. Bu hastalar ekstramedüller hematopoezi suprese etmek için ve ciddi anemiden kaynaklanan kardiyak yetmezliği engellemek için hayat boyu düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Düzenli kan transfüzyonları ile beta talasemi majorlu hastalarda beklenen yaşam süresi uzamıştır. Ancak, bu durum demir yüklenmesi sorununu ve buna bağlı komplikasyonları beraberinde getirmiştir. Beta talasemi major sekonder demir yüklenmesinin ve/veya transfüzyona sekonder gelişen demir yüklenmesinin en sık sebeplerinden birisidir.

Dokulardaki demir birikimini göstermede biyopsi altın standart yöntem olsa da bu invaziv bir yöntem olduğu için rutin kontroller sırasında, kolay tekrarlanamaz, ayrıca karaciğer demir konsantrasyonu değerleri, hepatik fibrosis-inflamasyondan ve düzensiz demir dağılımından önemli oranda etkilenir (1, 2). Bununla birlikte, muhtemelen karaciğer ve kalpteki demir kinetiklerinin farklı olması nedeniyle, kardiyak demir birikimi, hepatik siderozis düzeyi ile ön görülemez (1, 3). Etkilenen her bir organ için, non-invaziv tekniklerin kullanımı tercih edilebilir ve son iki dekaddır, MRG'nin bu amaçla kullanımı artmaktadır (1, 4). Demir birikimini erken dönemde göstermede etkili ve non-invaziv yöntem Manyetik Rezonans Görüntülemedir (5-7).

Günümüzde talasemi majörlü hastalarda, kombine şelasyon tedavisi ile yaşam süresinin uzaması sonucu, daha önce dikkate alınmayan ve yaşam kalitesini bozan

endokrinolojik sorunlarla daha sık karşılaşılmaktadır. Bu organlara yönelik şelasyon tedavisinin rasyonalizasyonu için, normal ve patolojik demir düzeylerinin bilinmesi zorunludur. Ancak bugün için, endokrin organlarda rölatif demir birikim hızı ve patolojik demir birikim düzeyi bilinmemektedir. Bu çalışmada ilk aşamada, tiroid, pituiter bez için normal R2/T2 değerleri, pankreas için normal R2*/T2* değerlerinin belirlenmesi; daha sonra ise, belirlenen bu normal değerler kılavuzluğunda bu endokrin organlar için patolojik eşik değerlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

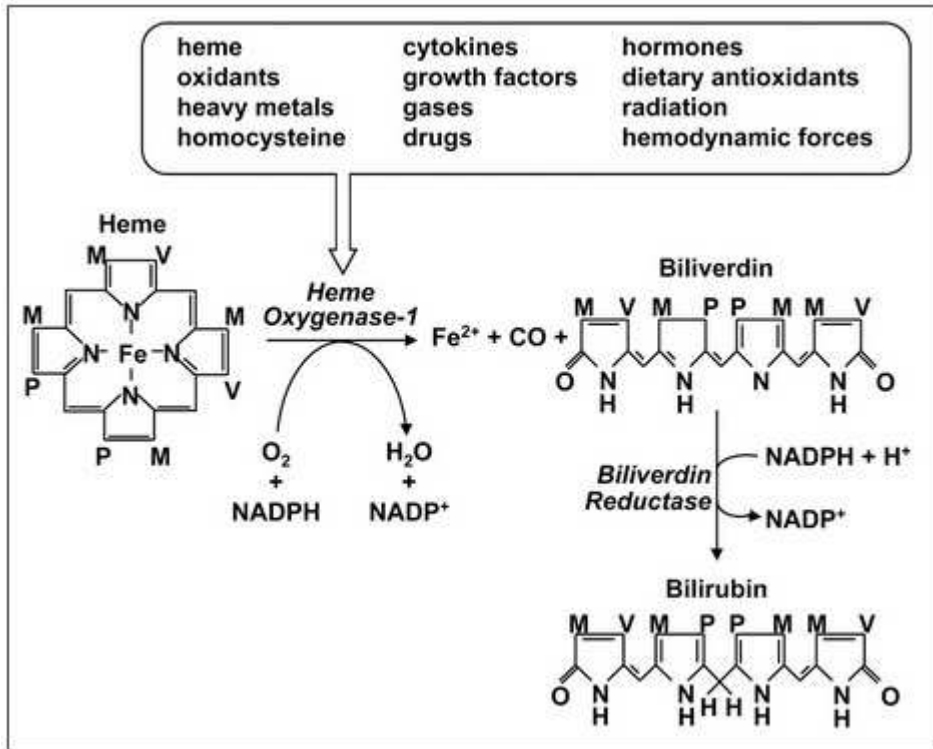
2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİRİN METABOLİZMASI VE ÖNEMİ

Demir, vücutta en fazla bulunan eser elementlerden birisi olup önemli birçok metabolik olaya katılmaktadır. Demir eritropoetik fonksiyon, oksidatif metabolizma ve hücrel immünite için gerekli olması nedeniyle esansiyel bir elementtir.

Demir elektron alışverişi yapabilme kapasitesine sahiptir; bu sayede, ferröz (Fe^{++}) ve ferrik (Fe^{+++}) formlar arasında dönüşüm gösterir. Sitokromların, oksijen bağlayan moleküllerin (örn: hemoglobin ve miyoglobin) ve çeşitli enzimlerin gerekli bir komponentidir.

Demir iyonları kan dolaşımında transferrine bağlı olarak dolaşmakta olup hücre içinde ferritin ya da hemosiderin formunda depolanır. Serbest demir ise insan vücudu için toksiktir ve hidroksil radikalleri gibi oldukça zararlı bileşiklerin oluşmasına sebep olur; hidroksil radikalleri oldukça reaktif olup yağları, proteinleri ve DNA'yı hasara uğratar (8). Demir metabolizmasındaki en önemli basamak hemoglobin sentezindeki rolüdür. Bu sentezde demirin tekrar tekrar kullanılabildiği bir döngü söz konusudur.



2.1: Hemoglobin döngüsü (9).

2.1.1. Emilim

Normal koşullarda vücut demir düzeyi büyük bir hassasiyetle dengede tutulmakta olup demirin intestinal emiliminin regülasyonu kritik basamaktır. Çünkü insan vücudunda demir atılımı için fizyolojik bir yol yoktur. Genellikle, gıdalarla günlük 20-50 mg demir alınmasına rağmen, denge halinde intestinal sistemden günde ancak 1-2 mg civarında Fe^{++} formunda demir emilimi olur. Artan demir ihtiyacına bağlı olarak (büyüme, hamilelik ve kan kaybı) günlük demir absorpsiyonu artabilir.

Diyetteki non-hem demir primer olarak okside (Fe^{3+}) formda bulunmaktadır. Bu form biyolojik olmadığı için, Fe^{3+} intestinal epitelden transport olmadan önce, koenzim olarak C vitamini kullanan ferritin redüktaz enzimi tarafından Fe^{2+} (ferröz) formuna indirgenmelidir. Ferröz demir, özel luminal bir demir taşıyıcısı olan ve divalan metal transporter-1 (DMT1) olarak adlandırılan bir protein ile enterosit içersine alınır. Absorptif enterosit içersinde demir için iki olası yol vardır; demir ferritin şeklinde enterosit içersinde depolanabilir ya da enterositin bazolateral membranından plazmaya, insanda bilinen tek demir atıcısı olan

ferroportin aracılığı ile transfer olabilir. Sonrasında, eğer organizmada demir ihtiyacı varsa, ferroportin ile plazmadaki transferrine yuklenir.

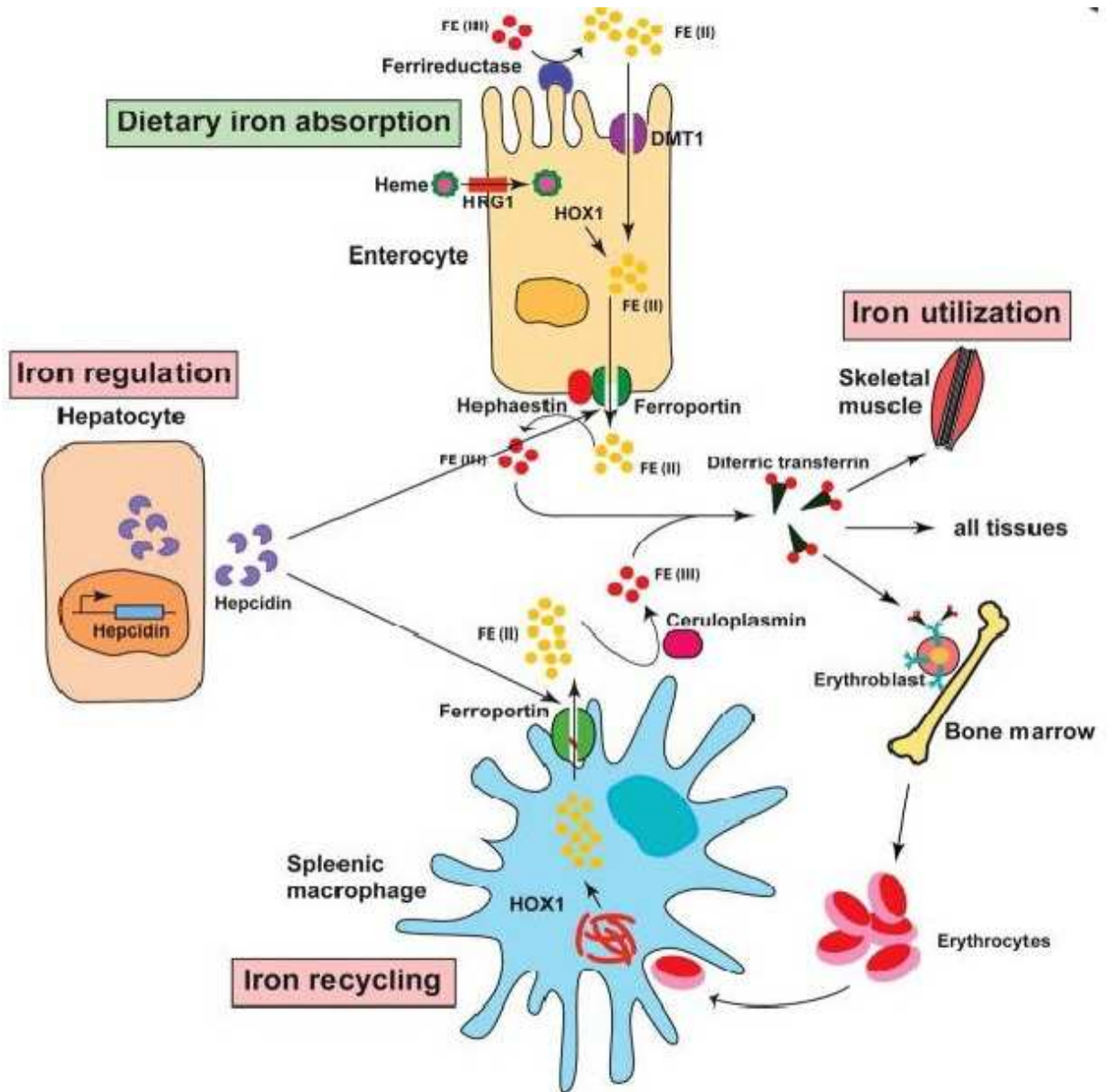
Vücut demir ile doygun hale geldiğinde, demir depo bölgelerindeki tüm apoferritin demir ile bağlanmış ve demirin barsaklardan emilim hızı büyük oranda azalmaya başlar. Diğer yandan, demir depoları azalmaya başlandığında, emilim hızı beş kat ya da daha fazla artabilir. Böylece toplam vücut demiri büyük oranda emilim hızının değiştirilmesi ile düzenlenir.

Barsak yüzeyinden demirin emilimi birkaç yolla düzenlenir;

1. Son dönemde diyetle alınan yoğun demir miktarı sonucu, absorptif enterositler daha fazla demir emilimine dirençli hale gelirler. Bu durum mukozal blok olarak adlandırılır.
2. Diğer ise daha çok vücuttaki total demir miktarına bağlı olarak yapılan düzenlemedir. Bu mekanizma, plazma transferinin demir ile saturasyon düzeyine tepki verir ve olasılıkla kript hücre programlanması düzeyinde çalışır; depo regülasyon mekanizması olarak adlandırılır.
3. Sonuncusu ise eritropoetik regülasyon mekanizması olarak bilinen mekanizma olup bu mekanizma, vücut demir düzeyinden duyarsız olarak demir emilimini eritropoez düzeyindeki demir gereksinimine göre modüle eder; demir emilimini artırma kapasitesi, depo regülasyon mekanizmasına göre daha fazladır (10).

2.1.2. Dağılımı ve depolanması

Demir dolaşımında esas olarak bir beta-1 globin olan transferrine bağlı halde taşınır. Transferrin glikoprotein yapıda olup depo demir ihtiyacına göre hepatositlerde sentezlenir; dolaşımdaki yarı ömrü 8 gün civarındır. Demir ince barsaktan emildikten sonra hızla kan plazmasındaki apotransferrin ile birleşerek transferrini oluşturur. Transferrin, demirin gereksinim duyulan diğer organlara taşınmasını sağlamakta olup demir metabolizmasında kritik bir rol oynar.



Şekil 2.2 : İnsan vücudundaki demir metabolizmasının temel basamakları (11).

Vücuttaki toplam demir miktarı yaklaşık 4-5 gramdır. Premenopozal kadınlarda menstruasyondan kaynaklanan tekrarlayan kayıp nedeniyle demir depo miktarları daha düşüktür. Vücuttaki toplam demirin yaklaşık %65'i (2,5gr) hemoglobinde olup demirinin büyük çoğunluğu eritroid prekürsörleri ve matür eritrositler içerisindeki hemoglobine bağlı durumda bulunur. Vücuttaki demirinin %4'ü miyoglobinde, %1'i hücre içi oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerindedir, %0,1'i (5mg) kan plazmasında transferrin proteini ile birleşir. %15-30 (0,5-1 gr) kadarı ise esas olarak ferritin halinde retikuloendotelial sistem

makrofajlarında ve karaciğer parankim hücrelerinde depo halde bulunur; benzer şekilde, demir yüklenmesi durumlarında da fazla demir özellikle bu hücrelerde birikir.

Demir metabolizması ve detoksifikasyonunda primer sorumlu organ ve demir birikiminin neden olduğu hasardan da ilk ve en çok etkilenen organ karaciğerdir (12). Aşırı demir düzeyleri konjenital ya da kazanılmış patolojik süreçlerden kaynaklanabilmekle birlikte, sebebi çoğu zaman oral ya da transfüzyonel olarak fazla alımdır (13). Karaciğer, diyetteki besinlerin sistemik dolaşıma katılmadan önceki ilk geçiş bölgesidir. Böylece, dolaşımdaki demirin plazma transferrininin bağlama kapasitesini aşmış kesiminin bir kısmını kolaylıkla alabilir. Retikuloendotelial makrofajlar yaşlanmış eritrositleri sindirir, hemoglobini katabolize ederek demiri açığa çıkarır ve demiri tekrar kullanılmak üzere transferrine yükler. Bu süreç zorunlu ve gereklidir.

Ferritin demir metabolizmasında önem taşıyan diğer bir protein olup vücuttaki major demir depo proteinidir. Ağır (H) ve hafif (L) olmak üzere iki ferritin subünitesi vardır. Hücre sitoplazmasında demir apoferritin proteini ile bağlanarak ferritini yapar. Bu protein, normal koşullarda, gereksinim duyulacağı zamana kadar demiri depolar. Vücuttaki tüm hücrelerde ve tüm doku sıvılarında bulunmakla birlikte, en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Ferritin, intrasellüler demir azlığı veya yüksekliği durumlarına göre sentez edilir. Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır ve hücrel ferritin miktarı ile orantılıdır. Dolayısıyla plazma ferritin düzeyi vücut demir depolarının bir göstergesi olarak kullanılır.

Depo demir bileşiklerinin diğeri ise hemosiderindir. Ferritin suda çözünebilir ve prusya 11 mavisi (-) bir bileşik iken, hemosiderinin çözünürlüğü azdır ve prusya mavisi (+)'dir. Ayrıca, hemosiderinde demir-protein oranı daha yüksektir. Hemosiderinin, ferritinin kısmen yıkıma uğramış fakat hala demir içeren bir biçimi olduğu kabul edilmektedir. Demirin hemosiderinden ayrılışı, ferritine göre çok daha yavaştır. Fizyolojik koşullarda depo havuzundaki demirin daha küçük miktarı hemosiderin içerisinde olup demir yüklenmesi durumlarında ön plana çıkmakta ve önemli bir demir depo proteini haline gelmektedir (14).

2.1.3. Atılımı

Vücudun demiri aktif olarak atması için etkin bir yol olmaması sebebiyle, diyetteki demirin duodenumdan emiliminin düzenlenmesinin, demir homeostazisinde kritik bir rolü vardır. Bu mekanizma genellikle bir denge içindedir ve sabittir; denge durumunda her gün 1-2

mg demir vücuda girer ve 1-2 mg demir vücutu terk eder. Vücuttan demir kaybının önemli yollarından birisi; yaşam döngüsünü tamamlayan enterositler intestinal lümene dökülür ve enterosit içerisinde ferritin şeklinde depolanmış demir gastrointestinal trakt aracılığı ile vücutu terk etmesi şeklindedir; her gün yaklaşık 0,6-1,2 mg demir feçes ile atılır. İdrarla kaybedilen miktar 0,05 mg/gün'den daha azdır. Terle de çok az miktarda demir kaybedilir. Bunlara ek olarak kadınlarda, demir kaybının bir diğer yolu da menstrasyon kanamasıdır.

2.1.4. Aşırı Demir Birikimi

Demir yüklenmesi, vücuttaki depo demir miktarının normal değerlerini aşması olarak tanımlanır; doku hasarının varlığı ya da yokluğundan bağımsızdır ve terminolojik olarak hemosiderozis ya da hemokromatozis olarak isimlendirilmektedir.

Hemokromatozis terimi, vücutta aşırı demir birikiminin esasen demir metabolizmasındaki defektlerden kaynaklanan hereditör demir yüklenmesi durumları için; hemosiderozis terimi ise aşırı demir birikiminin esasen transfüzyona sekonder geliştiği aşırı demir birikimi durumlarını tanımlamak için kullanılmaktadır.

Genel olarak, birikim nedenine göre demir yüklenmesi primer ve sekonder olarak sınıflanabilir. Aşırı demir birikimi, demir metabolizmasındaki primer bir defekten kaynaklanıyorsa primer hemokromatozis; esas sorunun demir metabolizmasında değilse ve genetik ya da kazanılmış başka bir bozukluğa sekonder geliyorsa sekonder hemokromatozis olarak adlandırılır.

2.2.1. Aşırı Demir Birikiminin Bölgelere Göre Sınıflanması

2.2.1.1. Parankimal / retikuloendotelyal demir yüklenmesi

Demirin esas olarak karaciğer parankim hücrelerinde, miyokardiyal hücrelerde, endokrin organların parankimal hücrelerinde birikiminin olduğu parankimal demir birikim paterni ya da esas olarak retikuloendotelyal sistem hücrelerinde (dalak, kemik iliği, karaciğer Kupffer hücreleri) birikimin olduğu retikuloendotelyal birikim paterni söz konusu olabilir. Demirin parankimal ve retikuloendotelyal sistemdeki farklı dağılım paternleri farklı patogenetik mekanizmalara işaret eder. Dağılım paterni organ hasarı ve prognoz ile de ilişkilidir.

TABLO 2.1: Demir Aşırı Yüklenmesi Sendromları (15)

Demir Aşırı Yüklenmesi Sendromları
1. Herediter Hemokromatozis ➤ Tip I (HFE mutasyonlarına bağlı) ➤ Tip II (Juvenil Hemokromatozis) • Hemojuvenil mutasyonları • Hepsidin mutasyonları ➤ Tip III (transferrin reseptör 2 mutasyonlarına bağlı) ➤ Tip IV • Hepsidin direnci olmaksızın (ferroportin hastalığı) • Hepsidin dirençli (gerçek demir yüklenmesi)
2. Herediter Hiperferritinemi (demir yüklenmesi olmaksızın) ➤ Kataraktlı ➤ Katarakt olmaksızın
3. Transfüzyona bağlı Demir Yüklenmesi (Talasemi Majör)
4. Demir Yüklenmesi Olan Anemiler ➤ Hemolitik anemi (talasemi intermedia) ➤ İnefektif eritropoez (konjenital diseritropoetik anemi)
5. Diğerleri ➤ Konjenital • Aseruloplazminemi • DMT1 eksikliği • A(hipo)transferrinemi ➤ Kazanılmış • Parenteral demir • Hemodializ • Karaciğer hastalığı (alkolik, dismetabolik, viral) • Neonatal hemokromatozis • Bantu siderozisi

2.2.1.1.1. Primer Hemokromatozis (=Hereditär hemokromatozis)

Hemokromatozisin moleküler patogenezi, hepsidin eksikliği ya da hepsidin rezistansı ile ilişkilidir. Hepsidin, vücuttaki artmış demir ve enflamasyona bağlı olarak hepatositlerde sentezlenen 25 aminoasit içeren bir peptittir; depo demirine ve eritropoezisin ihtiyacına göre, demiri hücreden dışarı çıkaran hücre yüzeyindeki ferroportin ekspresyonunu kontrol eder. Hemokromatozis, karaciğer ve diğer organlarda demir birikmesi ve diyetle alınan demirin emiliminin artışıyla karakterize heterojen bir hastalıktır. Artmış intestinal demir birikimi demirin vücutta progressif birikimine neden olur. Aşırı demir çeşitli organlarda geri dönüşümsüz doku hasarı ve fibroze neden olur. Siroz, hepatoselüler karsinom, diyabet, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği, hipogonadizm, tiroid ve diğer endokrin bozukluklar, artropati ve deride pigmentasyon artışı en önemli komplikasyonlarıdır.

Hemokromatozisli hastalar, normal kişilere göre diyetteki demiri 2-3 kat daha fazla absorbe eder. Hastaların çoğunluğunda erişkin döneme kadar semptom yoktur. Aşırı demir karaciğer parankim hücrelerinde, kalpte, pankreasta, hipofiz bezinde ve paratiroid bezinde depolanır. Klasik hereditär hemokromatozis, demirin farklı organlarda yavaş ve progressif birikimi ile karakterize olup genellikle 4. ya da 5. dekada klinik olarak ortaya çıkar.

Hemokromatozisle ilişkili olarak diabetes mellitus, hipopituitarizm, hipogonadizm, hipoparatiroidizm başta olmak üzere endokrinopatiler ortaya çıkabilir. Pankreatik adacık hücrelerinde selektif demir depozisyonu insülin bağımlı diabetes mellitusa neden olmaktadır. Hipotalamik-hipofizer aksdaki bozulmuş fonksiyon hipogonadotropik hipogonadizme neden olmaktadır.

Hereditär hemokromatozisi erken evrede tespit etmek mümkün olup tanı, transferrin saturasyonu, serum ferritin düzeylerinin ölçümüne ve HFE geninin moleküler analizine dayanmaktadır. Artmış serum demiri, ferritini ve transferrin saturasyonu klasik hereditär hemokromatozisi karakterize eder.

Demir depo hastalıklarında tedavinin esas amacı, vücutta biriken aşırı demiri vücuttan uzaklaştırmaktır. Primer hemokromatozisli hastalarda olduğu gibi, hematopoezde primer bozukluğun olmadığı hastalarda, bunun en iyi yolu flebotomidir. Terapotik flebotomi hereditär hemokromatozis için güvenli, efektif ve ucuz bir tedavi yöntemidir (16).

2.2.1.1.2. Sekonder Hemokromatozis

Sekonder Hemokromatozis, doğuştan ya da kazanılmış çeşitli hematolojik bozukluklara sekonder gelişir. Bu bozukluklarda ortak özellik hastaların anemik olmasıdır. Anemiye inefektif eritropoez eşlik ediyorsa, demirin gastrointestinal traktustan uygunsuz

absorbsiyonu aktive olur. Anemiye inefektif eritropoez eşlik etmiyorsa demirin hiperabsorbsiyonu daha az belirgindir. Dolayısıyla en belirgin demir yüklenmesi aktif inefektif eritropoezin olduğu kemik iliği yetmezliği durumlarında görülmektedir. Sekonder hemokromatozislerin önemli bir kısmını 'transfüzyonel siderozis' yani tekrarlayan kan transfüzyonlarına sekonder gelişen aşırı demir yüklenmesi durumu oluşturur.

Sekonder demir birikimi olan hastalarda total vücut demir deposunun %70-90'u hepatositler ve Kupffer hücrelerinde, esas olarak da ferritin ve hemosiderin demiri şeklinde depolanır. Primer hemokromatozisten farklı olarak tedavide genellikle demir şelasyonu yapan ajanlar kullanılır. Sekonder hemokromatozisin herediter formları arasında en sık görülen talasemi sendromlarıdır. Sekonder hemokromatozisin kazanılmış formları arasında en sık karşılaşılan bozukluklar ise sideroblastik anemilerdir.

Talasemi major ve sideroblastik anemi kan transfüzyonlarına ve inefektif eritropoeze sekonder gelişen en iyi bilinen demir yüklenmesi durumlarıdır. Talasemi gibi hemoglobin anormalliklerinde eritrosit yaşam süresi kısalmır. Kemik iliğindeki eritrosit prekürsörleri havuzu belirgin genişler. Bu durum diyetteki demirin emiliminin artmasına da neden olur. Agresif transfüzyon tedavisi endojen eritropoezi baskılar ve ciddi anemiye düzeltir. Ancak en kötüsü demir yüklenmesi olmak üzere çeşitli komplikasyonlara neden olur (17).

Sekonder hemokromatozislerin önemli bir kısmını 'transfüzyonel siderozis' yani tekrarlayan kan transfüzyonlarına sekonder gelişen aşırı demir yüklenmesi durumu oluşturur. Uzun dönem transfüzyon tedavisi talasemi sendromlarında, kemik iliği yetmezliğinde ya da malignitelerin agresif tedavilerinden kaynaklanan inatçı anemisi olan hastalarda bugün için rutin ve hayat kurtarıcı bir tedavidir. Demir, eritrositler aracılığı ile vücuda girdiği için parankimal hücrelerden daha önce, retikuloendotelial makofajlar demir ile yüklü hale gelirler; dalak, karaciğer ve kemik iliği retikuloendotelial sistem hücrelerinde demir birikir. Sonraki dönemlerde diğer demir birikim bozukluklarında da olduğu gibi karaciğer, miyokard ve endokrin organlar başta olmak üzere, parankimal hücrelerde birikim başlar. Flebotomi, bu hastalarda genellikle bir tedavi opsiyonu olmadığı için demir yüklenmesi şelasyon ile tedavi edilmelidir. Bunun için yaygın kullanımı olan seçenek, devamlı infüzyon ile uygulanan desferoksamindir.

2.2.TALASEMİ SENDROMLARI

Hemoglobin, iki alfa ve iki non-alfa olmak üzere dört globin zincirinden oluşan bir tetramerdir. Bu dört globin zincirinin kompozisyonu hemoglobin tipini belirler. Fetal hemoglobin (HbF) iki alfa ve iki gamma zincirinden oluşurken, erişkinde hemoglobin A (HbA) iki alfa ve iki beta zincirinden oluşur.

Hemoglobin üretiminden sorumlu, kromozom 16 ve 11'in kısa kollarında yer alan iki gen kümesi mevcuttur. Alfa gen kümesi kromozom 16'da yer almakta olup üç gen içerir (zeta, alfa 1 ve alfa 2). Beta gen kümesi kromozom 11'de yer alır ve 5 gen barındırır (epsilon, delta, beta ve iki gamma).

Fetal hayatın 8. haftasından sonra fetal hemoglobinler, yaklaşık 1. ayda ise HbA oluşmaya başlar; ancak doğuma kadar dominant hemoglobin değildir. HbA2 (alfa ve delta) doğumdan kısa bir süre önce saptanabilir ve doğumdan sonra düşük düzeylerde kalır. Doğumda hemoglobinin yaklaşık %80'ini HbF, %20'sini HbA oluşturur. Doğumdan yaklaşık 6 ay sonra normal hemoglobin dağılım paterni oluşur; %95 HbA , %3 HbA2 ve % 2 HbF şeklindedir .

Hemoglobinopatiler genel olarak ikiye ayrılabilir;

1. Hemoglobin üretimindeki niteliksel bozukluk (orak hücreli anemi gibi).
2. Hemoglobin üretimindeki niceliksel bozukluk (talasemi gibi).

2.2.1. Epidemiyoloji

Talasemi sendromları erkek ve kadınları eşit oranda etkiler. Tüm dünyada talasemi ile doğanların %95'i Asya, Hindistan ve orta doğu bölgelerindedir (18, 19).

Beta talasemi otozomal resesif karakterde kalıtılmakta olup dünya populasyonunun %3'ü beta talasemi için genler taşır. En yüksek taşıyıcılık oranı Kıbrıs (%14), Sardunya (%10,3) ve güneydoğu asyada rapor edilmiştir (20). Talasemi uluslararası federasyonuna göre, dünya çapında yaşayan ve düzenli olarak tedavi alan yaklaşık 200,000 talasemi major hastası vardır. Beta globin mutasyonlarının büyük çoğunluğu, beta globin geninin fonksiyonel olarak önemli bölgelerindeki nokta mutasyonlarıdır (21). Beta globin gen mutasyonları beta globin zincirlerinin üretiminin azalmasına ya da ortadan kalkmasına neden olur. Talasemilerde benzer mutasyonları olan hastalarda fenotip, asemptomatikten transfüzyon bağımlılığına kadar değişebilir.

Güneydoğu asyada populasyonun %5-10'u ise alfa talasemi genleri taşır. HbH hastalığı Güneydoğu Asya ve Kuzey Çin bölgesinde ciddi bir sağlık problemidir (22, 23).

2.2.2. Patofizyoloji ve Klinik

Beta talasemi, beta globin zincirlerinin azalmış sentezlenmesinden ya da hiç sentezlenmemesinden kaynaklanır. Her biri kromozom 11'de yer alan iki gen tarafından kontrol edilir. Beta globin zincir üretiminin hiç olmadığı durum beta (0) talasemi veya üretimin az miktarda olduğu durum beta (+) talasemi olarak da adlandırılır. Her iki genin üretimi de belirgin şekilde azalırsa veya tamamen ortadan kalkarsa hastalık Cooley anemisi diğer bir deyişle beta talasemi majordür. Beta globin zincir sentezi belirgin olarak azalmazsa, beta talasemi intermedya olarak isimlendirilir. Tek gen defektinin olduğu ve globin zincir üretiminin yeterli olduğu durum ise beta talasemi minör olarak adlandırılır; bu hastalar asemptomatik olup anemileri ve mikrositozları vardır.

Beta globin üretimindeki azalmayı takiben alfa zincir üretiminde değişen derecelerde artış olur. Bu artış sonucu aşırı miktarda bağlanmamış alfa globin zincirleri oluşur ve kemik iliğindeki eritroid prekürsör hücrelerde presipite olur. Eritroid prekürsörlerde bunun sonucunda prematür ölüm ve inefektif eritropoez oluşur. Benzer şekilde periferik kandaki eritrositlerde de, presipite olmuş aşırı alfa zincirleri nedeniyle hemoliz oluşur. Sonuçta hastalarda, değişen derecelerde anemi ortaya çıkar. Anemi eritropoetin üretimini stimule eder. Bunun sonucunda kemik iliğinde şiddetli ancak inefektif ekspansiyon oluşur (normalden 25-30 kez fazla). Kemik iliğindeki aşırı ekspansiyon tipik kemik deformitelerinin sebebidir. Uzun süreli şiddetli anemi ve eritropoez hepatosplenomegali ve ekstramedüller hematopoeze de neden olur (24).

TABLO 2.2: Beta Talasemi Sınıflaması

1. Beta Talasemi ➤ Talasemi majör ➤ Talasemi intermedia ➤ Talasemi minör (beta-talasemi taşıyıcısı, heterozigot beta-talasemi)
2. Hemoglobin anormalliklerinin eşlik ettiği beta talasemiler ➤ HbC/Beta talasemi ➤ HbE/Beta talasemi ➤ HbS/Beta talasemi
3. Fetal hemoglobinin herediter persistansı ve beta talasemi
4. Otozomal dominant formları
5. Diğer klinik manifestasyonlarla ilişkili beta talasemi ➤ Beta talasemi trikotiodistrofi ➤ Talasemi ile birlikte X'e bağlı trombositopeni

2.2.3. Beta Talasemi Majör

Cooley anemisi ya da Akdeniz anemisi olarak da isimlendirilir. Beta globin genleri için homozigot ya da kompaund heterozigottur. HbF varlığı sayesinde hemen her zaman doğumda asemptomatik olup semptomlar 6. aydan itibaren ortaya çıkmaya başlar. Hastaların hemen hepsi 6-24 aylar arasında klinik olarak prezente olur ve düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Tedavi edilmediğinde ya da transfüzyonun yetersiz olduğu durumda, büyüme geriliği, solgunluk, sarılık, zayıf kas yapısı, genu valgum, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, extramedüller hematopoez nedeniyle oluşan kitleler, kemik iliği ekspansiyonuna sekonder iskelet değişiklikleri gibi talasemi majörün klasik klinik bulguları ortaya çıkar.

Eğer düzenli kan transfüzyonları ile hemoglobin değerleri 9,5-10,5 gr/dl arası tutulabilirse, 10-12 yaşına dek normal büyüme sağlanabilir. Transfüzyon alan hastalarda demir yüklenmesi ile ilişkili komplikasyonlar gelişebilir. Demir yüklenmesinin çocuklardaki komplikasyonları büyüme geriliği, cinsel matürasyonun gecikmesi veya olmamasıdır. Daha ileri yaşlarda demir yüklenmesine sekonder kalp (kardiyomiyopati ve aritmiler), karaciğer (fibrozis ve siroz) ve endokrin bezler (diabetes mellitus, hipogonadizm, hipoparatiroidizm, hipotirodizm, daha seyrek olarak adrenal yetmezlik) etkilenir. Hipersplenizm ve kronik hepatitler görülebilmekle birlikte, viral hepatit ve demir yüklenmesi olan hastalarda hepatosellüler karsinom riski artmıştır (25). Genel olarak talasemi majörlü hastaların beklenen

yaşam süresi 30 yaş olmakla birlikte, düzenli transfüzyon ve uygun şelasyon ile tedavi edilen hastaların yaşam süresi 40'lı yaşlara kadar uzayabilmektedir. Kardiyak komplikasyonlar beta talasemi majorlu hastaların ölüm nedenlerinin %71'ini oluşturmaktadır (26, 27).

2.2.4. Beta Talasemi İntermedia

Beta talasemi intermediası olan hastalar, beta talasemi majöre göre daha geç prezente olur ve daha hafif, genellikle yaşam boyu transfüzyon ihtiyacı olmayan ya da nadiren ihtiyaç duyan bir anemiye sahiptirler. Klinik spektrumlarının en ciddi olduğu noktada, hastalar 2-6 yaş arasında prezente olurlar; düzenli kan transfüzyonu ihtiyaçları olmasa da büyüme ve gelişmeleri gecikmiştir. Spektrumun diğer ucunda ise hafif anemik olsalar da, erişkin döneme kadar tamamen asemptomatik olan hastalar yer alır. Kemik iliğinde eritroid hipertrofi ve eşlik eden ekstramedüller hematopoez sıktır; bunun sonucunda, kemiklerde ve yüzde karakteristik deformiteler, uzun kemiklerde osteoporoz ve patolojik kırıklar oluşur. Bu hastalarda, artmış intestinal demir emilimine sekonder, demir yüklenmesi oluşabilir; ancak, sıklıkla ciddi hemosiderozis olmaz.

2.2.5. Beta Talasemi Minör

Çoğunlukla heterozigot olup beta talasemi minor, beta-talasemi taşıyıcısı ya da heterozigot beta talasemi olarak da adlandırılır. Hastalar genelde klinik olarak asemptomatik olmakla birlikte, bazen hafif bir anemileri olabilir. Bu hastalar için beklenen yaşam süresi normal popülasyonla aynıdır ve prognozları çok iyidir.

2.2.6. Alfa Talasemi

Alfa talasemi, alfa globin zincirlerinin sentezinin azalması ya da hiç olmaması sonucu oluşur. Alfa globin zincirinin üretimi, 16. koromozomlarda yer alan iki gen ile kontrol edilir. Tek gen delesyonu alfa talasemi taşıyıcılığına neden olur; bu grup asemptomatik olup normal hematolojik bulgulara sahiptir. İki gen delesyonu alfa talasemi minore neden olmakta olup bu grupta da genellikle anemi yoktur, ancak mikrositoz vardır. Üç gen delesyonu anlamlı miktarda hemoglobin H (HbH) üretimine neden olur; alfa talasemi intermedya ya da HbH hastalığı olarak adlandırılan bu durum, mikrositik anemiye, hafiften şiddetliye değişen hemolize, splenomegaliye, kemik değişikliklerine ve ılımlı bir inefektif eritropoeze neden olur. Dört gen delesyonu anlamlı miktarda hemoglobin Bart (Hb Bart) üretimine neden olur; Hb Bart'la birlikte ortaya çıkan alfa talasemi major, in-utero hayatta nonimmün hidrops fetalise neden olur ve hemen daima ölümcüldür.

Hemoglobin H hastalığı ılımlı bir seyir gösterebilmekle birlikte, ciddi seyirli olması daha muhtemeldir ve genellikle transfüzyon ihtiyacı olur. HbH hastalığında aneminin primer nedeni inefektif eritropoezden daha çok hemolizdir; HbH unstabil bir moleküldür ve intrasellüler presipitatlar oluşturarak erken hücre ölümüne neden olur. Hastaların çoğunda orta-ileri düzeyde splenomegali bulunur. %50'sinden fazlası splenektomi gerektirir.

Homozigot alfa talasemi, dört alfa globin geninin tamamında delesyon olması sonucu oluşur ve sonucunda in-utero dönemde yüksek konsantrasyonda hemoglobin Barts oluşur. Hb Barts, oksijene çok yüksek affinite gösterir ve fetal dokulara çok az oksijen bırakır. Oluşan ciddi hipoksemi, kardiyak yetmezlik ve masif asitle karakterize nonimmün hidropsa neden olur ve intrauterin ölümle sonuçlanır.

2.2.7. Talasemi Tanısı

Beta talasemi majorlu hastalar genelde hayatın ikinci altı aylık döneminde tanı alırlar (28). 2 yaşından küçük bir çocukta ciddi mikrositik anemi, hafif sarılık ve hepatosplenomegali varlığında talasemi majorden şüphelenilir. Talasemi intermedya daha ileri yaşlarda, benzer ancak daha hafif bir klinik ile prezente olur. Beta talasemi taşıyıcıları genellikle asemptomatik olmakla birlikte bazen hafif anemik olabilirler (24). Eritrosit indeksleri mikrositik anemiye gösterir. Talasemi major hemoglobinin düzeyleri (<7 g/dl), ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobin değerlerinin azalması ile karakterizedir. Talasemi intermedya ise 7-10 gr/dl arasında hemoglobin konsantrasyonu, 50-80 fl ortalama eritrosit hacmi ve 16-24 pg ortalama eritrosit hemoglobini ile karakterizedir. Talasemi minor azalmış ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobini, artmış HbA2 düzeyi ile karakterizedir (29).

Talasemi şüphesi varlığında hemoglobin elektroforezi tanıyı koymada yardımcı olur. Hemoglobin elektroforezi ile mevcut hemoglobinler kalitatif ve kantitatif (hemoglobin miktarı ve tipi) olarak belirlenebilir. Beta talasemi taşıyıcılığında hemoglobin elektroforezinde HbA azalırken HbA2 ve HbF düzeyleri artar. Yeni doğan döneminde elektroforezde Hb Bart ya da HbH görülürse, alfa talasemi tanısı konur; alfa talasemi taşıyıcısı erişkinlerde ise hemoglobin elektroforezi genelde normaldir. Beta talasemide hemoglobin paterni beta talasemi tipine göre değişir. Homozigot beta (0) talasemide HbA yoktur ve HbF total hemoglobinin %92-95'ini oluşturur. Homozigot beta (+) talasemide ve genetik kompaund beta+/beta0 talasemide HbA düzeyleri %10-30 arasında olup HbF %70-90 arasındadır. Homozigot beta talasemide HbA2 düzeyleri değişkendir ve beta talasemi minörde miktarı artmıştır.

Talasemi tanısında moleküler genetik analizden de yararlanılabilir. Beta globin geninde sık oluşan mutasyonlar PCR temelli prosedürlerle tanınabilir (30). Beta talasemiden

korunma, taşıyıcı ebeveynlerin tanınmasına, genetik danışmanlık ve prenatal tanıya dayanır (31). Gestasyonun 15-18 haftalarında yapılan amniyosentez ya da 11. haftasında yapılan koryonik villus örnekleme ile elde edilen fetal hücrelerin DNA analizi ile, yüksek riskli gebeliklerde prenatal tanı mümkündür.

2.2.8. Talasemi Tedavisi

Günümüzde talasemi hastaları için mümkün olan tek kesin tedavi yöntemi, kemik iliği ve kordon kanı transplantasyonudur. Kemik iliği transplantasyonunun başarısı, özellikle hepatomegali varlığı, karaciğer fibrozisinin yaygınlığı, düzenli şelasyon hikayesi, demir yüklenmesinin şiddeti gibi transplantasyon öncesi çeşitli klinik parametrelere bağlıdır; bu risk faktörleri olmadığı durumda, HLA uyumlu kardeşten kök hücre transplantasyonu yapıldığı takdirde, %90 üzerinde hastalıktan bağımsız bir yaşam sağlamak mümkündür (24, 32).

Talasemi majorlu hastalar, hemogloblin düzeyini 9,5 gr/dl üzerinde tutmak ve normal bir gelişim sağlamak için hayat boyu periyodik kan transfüzyonlarına ihtiyaç duyarlar. Transfüzyon tedavisinin amacı aneminin düzeltilmesi, eritropoezin supresyonu, gastrointestinal demir emiliminin inhibisyonudur. Kan transfüzyonu ihtiyacı hayatın 6. ayı kadar erken bir dönemde başlayabilir. Tanısı doğrulanmış talasemi major hastalarında transfüzyona başlama kararı şiddetli anemi varlığı temel alınarak verilir. Talasemili hastalarda yaş arttıkça multipl eritrosit antikoru gelişebilir ve bunun sonucu olarak uygun kan donörü bulma zorluğu ortaya çıkabilir. Bu yüzden mümkün olduğu kadar düzenli kan tansfüzyonlarına başlama kararı 2-3 yaş sonrasına bırakılmamalıdır. En yaygın şekilde kabul gören pretransfüzyonel hemogloblin düzeyleri 9-10 gr/dl olup post-transfüzyonel hemogloblin düzeyleri ise 13-14 gr/dl'dir. Bu düzeyler hastayı büyüme geriliğinden, organ hasarından ve kemik deformitelerinden koruyarak normal bir yaşam kalitesi sunar. Transfüzyon sıklığı genelde her 2-4 haftada bir şeklindedir.

Talasemi intermedyalı hastaların transfüzyon ihtiyaçları genellikle epizodik olup kişinin hemogloblin düzeyi normal yaşamını sürdürebilmesi için yeterli düzeyde değilse ya da anemi büyüme ve gelişmeyi etkileyecek düzeydeyse transfüzyon gerekli hale gelir. Alfa talasemi intermedya ya da HbH hastalığında, transfüzyonlar klinik gidişin ciddiyetine göre bazen gerekli olabilir.

Eritrosit transfüzyonları, talasemili hastalar için hayat kurtarıcı olsa da çeşitli komplikasyonlara da neden olmaktadır. İnsan vücudunda aşırı demiri uzaklaştırmak için etkin fizyolojik bir mekanizma olmadığı için, transfüzyon bağımlı hastalarda multipl transfüzyonlarla gelen aşırı demir sonucu demir yüklenmesi gelişir (33, 34) ki bu tedavi ile

ilişkili en sık görülen komplikasyondur. Talasemili hastalarda aşırı demiri vücuttan uzaklaştırmanın tek yolu şelatör adı verilen demir bağlayan kimyasalların kullanımıdır. Demir şelatörleri ile demir, idrar ve/veya gaita ile vücuttan uzaklaştırılır. Genel olarak, hastalar 10-20 kan transfüzyonu aldığı anda veya ferritin düzeyleri 1000 µg/L'yi geçtiğinde, demir şelasyon tedavisi başlanmalıdır; hastalar genelde 5-8 yaşlarından itibaren demir şelasyon tedavisine ihtiyaç duyarlar.

Hipersplenizm transfüzyon ihtiyacında belirgin artışa neden olursa splenektomi ihtiyacı doğabilir. Beta talasemili hastalarda yıllık eritrosit gereksinimi 180-200 ml/kg'ı aşarsa, splenektomi düşünülmelidir.

Talasemi intermedyalı hastaların daha hafif bir anemileri vardır. Ara sıra transfüzyon gereksinimleri olur ya da hiç olmaz. Gerektiğinde kan transfüzyonları ile anemik olmamaları sağlanır.

Talasemi major ve intermedyalı hastalarda artmış eritropoeze sekonder folik asit eksikliği gelişebilir. Özellikle transfüzyon almayanlarda ya da düşük transfüzyon rejiminde olan talasemili hastalarda artmış folat tüketimi söz konusudur. Folat eksikliği olan hastalara günlük 1 mg oral folik asit desteği önerilmektedir (35).

Talasemi hastalarında ekstrapredüller hematopoeze bağlı kitleler oluşabilir ve bu kitleler MRG ile saptanabilir ve tedavi gerektiğinde radyoterapi, transfüzyon ya da hidroksikarbamid kullanılabilir.

İntestinal traktan artmış demir absorpsiyonu talasemilerin karakteristik özelliklerinden birisidir. Karaciğer, çeşitli bebek mamaları, kahvaltılık gevrekler, demir ekli multivitamin preparatları gibi demirden zengin besinlerden kaçınılmalıdır. Talasemili hastalarda kalsiyum eksikliğine neden olabilecek çeşitli faktörler olduğu için et, peynir gibi uygun miktarda kalsiyum içeren bir diyet önerilmektedir. Alkol demirin oksidatif hasarını kolaylaştırır, HBV ve HCV'nin karaciğer hücrelerine olan etkisini ağırlaştırır. Bu nedenle talasemili hastalar alkol tüketimi konusunda uyarılmalıdır (24).

Bütün talasemi hastalara prekonsepsiyon genetik danışmanlık mutlaka verilmelidir.

2.3. AŞIRI DEMİR BİRİKİMİNİN TEDAVİSİ

2.3.1. Demir yüklenmesinde tedavi endikasyonları

Tedaviyi başlatmak için en önemli gerekçe hastayı kalp yetmezliğinden korumaktır. Çünkü, transfüzyonla demir yüklenmesinde en önemli ölüm nedeni kalp yetmezliğidir (36). Bununla birlikte, diabetes mellitus, hipogonadotropik hipogonadizm, büyüme gelişme geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm gibi diğer morbidite nedenleri de uygun tedavi gerektiren diğer sorunlardır (36, 37). Güncel uygulamada talasemi major hastalarında ferritin düzeyleri 1000 µg/L'ye ulaştığında ya da 10-20 transfüzyon sonrasında demir şelasyon tedavisi başlanır.

2.3.2. Flebotomi

Flebotomi, aşırı demiri vücuttan uzaklaştırmanın en etkili ve en az toksik yoludur. 1 ünite kan 200-250 mg demir içerir. Aşırı demir birikimine neden olan patolojik süreçlerde demiri vücuttan uzaklaştırmak için hastayı flebotomiye uygun kılan en önemli faktörlerden birisi hastanın eritropoezinin baskılanmış olup olmadığıdır.

2.3.3. Demir Şelasyon Tedavisi

Başta talasemi olmak üzere, transfüzyonel siderozisli hasta grubunda vücuttan aşırı demiri uzaklaştırmanın bir diğer yolu demir bağlayan kimyasallar, yani şelatörler kullanmaktır. Demir şelatörleri ile demiri bağlayarak idrar ve/veya gaita ile vücuttan atılımını sağlayan ajanlardır. Genel bir kural olarak hastalar 10-20 kan transfüzyonu aldığı anda veya ferritin düzeyleri 1000 µg/L'yi geçtiğinde hastalara demir şelasyon tedavisi başlatılmalıdır.

Demir şelatörlerinden beklenen, doku demir düzeylerini düşürmeleri, organlarda aşırı demir birikimini engellemeleri ve toksik labil demir havuzlarını nötralize etmeleridir. Bağlanma bölgelerinin sayısına göre demir şelatörleri; hekzadentat, tridentat ve bidentat olabilir. Hekzadentat şelatörleri, diğerlerine göre daha yüksek moleküler ağırlığa sahiptir. Biyolojik membranlardan difüzyon yeteneği ve dolayısıyla gastrointestinal traktan emilimleri zordur. Bununla birlikte, sellüler penetrasyon sadece moleküler boyuttan değil, aynı zamanda lipofilisite ve net moleküler yükten de etkilenir (38).

İdeal bir şelatör sadece fazla demiri vücuttan uzaklaştırmalıdır ve ferrik formdaki demire olan selektivite ve afinite demir şelatörleri için önemli bir özelliktir. Olası direkt toksik etkilerin yanı sıra, demir şelatörleri demir hemostazını değiştirebilir, demir bağımlı

enzimlerle etkileşime girebilir ya da çinko, kalsiyum gibi gerekli diğer elementleri uzaklaştırabilir.

Şelasyon tedavisinin öncelikli amacı, özetle, negatif demir dengesini sağlayarak güvenli doku demir konsantrasyonlarını sağlamaktır. Bu amaca ulaşana kadar da demirin detoksifikasyonu bir diğer amaçtır. Şelasyon tedavisinde en önemli nokta, kalbin korunmasıdır. Şelate edilebilir demir eritrositlerdeki hemoglobinin sürekli katabolizması sonucu (günde 20-30 mg) ve lizozomlar içinde ferritinin sürekli yıkımı sonucu ortaya çıkan demirdir. Dolayısıyla, yüksek intermitan şelator dozları, sürekli verilen daha düşük dozlara göre, daha az etkili ve potansiyel olarak daha toksiktir. Herhangi bir anda, sadece küçük bir miktar vücut demiri şelasyon için uygundur. Bu demirin bir kısmı da çeşitli metabolik fonksiyonlar için gereklidir.

2.3.3.1.Desferoksamin (DFO)

Şelasyon tedavisinin standart formu desferoksaminin intravenöz ya da subkutan yavaş infüzyonu şeklindedir. Desferoksamin (DFO) infüzyonu demir yüklenmesinin şelasyon ile tedavisinde ilk seçenektir. Oral yoldan absorbe olmayan ve parenteral kullanılması gereken bir ilaçtır. DFO, esasen plazmadan serbest demiri uzaklaştırarak etki gösterir. Günümüzde DFO, transfüzyon bağımlı dirençli anemik hastalarda şelasyon ihtiyacı durumunda standart ajan olmakla birlikte, tedavi pahalıdır ve hasta açısından zorlu ve sıkıcı bir süreçtir. Zira, günlük subkutan veya intravenöz uygulama gereklidir. Bu durum hastaların önemli bir kısmının şelasyon tedavisine uyumsuzluğuna neden olmaktadır. Ayrıca, bazı hastalarda değişen şiddette yan etkiler gelişir.

DFO ile demir hem feçesle (yaklaşık %40) hem de idrar yolu ile atılır. DFO infüzyonu sırasında labil demir düzeyleri suprese olur; ancak, infüzyonun durdurulması ile saatler içerisinde tekrar yükselir (39). Tedavi genelde çocukluk döneminde, 10-20 transfüzyon sonrasında ya da serum ferritin değerleri 1000 µg/L'yi aştığında başlatılır. İnfüzyon başladığında oral C vitamini (200mg) verilir. Vitamin C, idrar ile demirin atılımını artırır.

En sık yan etkileri infüzyon uygulama bölgesindeki lokal reaksiyonlardır. Diğer yan etkiler esas olarak yüksek doz DFO ile ilişkili olup bunlar sensörinöral hipoakuzi, oküler toksisite (gece körlüğü, bulanık görme, azalmış görme keskinliği, renkli görmede bozulma, katarakt), büyüme geriliği, iskelet değişiklikleri, orantısız kısa gövde, uzun kemiklerin displazisi, Yersinia Enterocolitica enfeksiyonlarıdır. Dolayısıyla, DFO alan hastaları odyometrik ve oftalmolojik testler ile düzenli takip etmek, büyüme ve kemik değişikliklerinin düzenli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

DFO tedavisi demir yüklenmesi olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltır (40). Bununla birlikte, yan etkileri ve zahmetli parenteral uygulama dolayısıyla, önemli sayıda hasta grubu tedaviye uyum göstermez. Bu durum DFO kullanımını sınırlamaktadır ve demir şelasyonunda alternatif yaklaşımları gerekli kılmıştır (34).

2.3.3.2. Deferipron (DFP)

Deferipron oral olarak kullanılabilen, bidentat yapıda bir demir şelatörüdür. Desferoksamin ile efektif tedavisi yapılamayan talasemi majorlu hastalarda kullanılmak üzere lisanslıdır. DFP, parankimal ve retikuloendotelyal havuzdan transferrin, ferritin ve hemosiderinden demiri mobilize eder ve plazmadan serbest demiri uzaklaştırabilir. DFP, bir demir şelatörü için oldukça küçük bir moleküldür. Myositlere/intrasellüler kompartmanlara çok rahatlıkla girebilir (41). Negatif demir dengesini kurmak için günlük 75 mg/kg'lık doz yeterli üriner demir atılımını sağlamaktadır; bu doz, demiri vücuttan uzaklaştırmada ve hastaları demirin neden olduğu kardiyomiyopatiden korumak konusunda en az DFO kadar etkindir.

DFP kardiyoprotektif açıdan daha üstündür. Olası yan etkileri engellemek amacıyla günlük dozu üçe bölünerek verilebilir. DFP tedavisinin bilinen yan etkileri; agranülositoz, nötropeni, artralji, gastrointestinal semptomlar, serum transaminaz düzeylerinde geçici değişiklikler (özellikle HCV pozitif hastalarda) ve çinko eksikliğidir (42). Agranülositoz, DFP tedavisinin en ciddi yan etkisi olup hastaların %1'inde (yıllık insidansı 0,6/100) görülür. DFP'a sekonder gelişen agranülositoz idyosenkratik bir reaksiyon gibi görünmekte olup nadir ancak potansiyel ölümcül bir yan etkidir. Tedavi sırasında haftalık tam kan sayımı yapılmasını gerektirir. Bu yan etkinin görüldüğü hastalarda tedavi kalıcı şekilde kesilmelidir.

DFP ve DFO birlikte ya da dönüşümlü olarak da kullanılabilir. Farklı kimyasal özellikleri olan şelatörlerin farklı demir taşıma kapasiteleri ve farklı demir havuzlarına ulaşabilme yetenekleri farklı olabilir. Deneysel ve klinik çalışmalar DFO ve DFP birlikte kullanıldığında, additif ve sinerjistik etkiler göstererek tedavinin etkinliğini arttırabildiğini göstermiştir. Bu etki şu şekilde açıklanmaktadır: Bidentat ya da tridentat şelatörler demiri çeşitli doku kompartmanlarından kan havuzuna mobilize etmek için bir taşıyıcı gibi davranır ve kan havuzunda demir moleküler olarak daha büyük olan hekzadentat şelatörlere aktarılır. DFP hücre içerisine girerek demiri bağlar ve onu plazmaya taşır. Sonrasında demir, DFO tarafından alınarak idrar ve gaita ile atılır. DFO ve DFP birlikte kullanıldığında ek toksisite söz konusu olmaz. Bu durumda, demir atılımı her iki ilacın tek başına kullanıldığında elde edilecek demir atılımı düzeyinden daha fazla olacaktır (43, 44).

2.3.3.3. Deferasiroks

Deferasiroks, tridentat yapıda oral kullanılabilen bir diğer demir şelasyon ajanıdır. Günlük doz 20-40 mg/kg olup genellikle bir kerede uygulanır. Plazma yarılanma ömrü uzundur (11-16 saat). Günlük tek doz uygulama ile serbest demirin 24 saate yakın şelasyonu sağlanabilir. En sık karşılaşılan yan etkiler; döküntü, gastrointestinal semptomlar, diyare, kreatinin düzeylerinde hafif yükselme, proteinüri, transaminazlarda geçici yükselmedir. Peptik ülser, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, sitopeni (non-talasemik hastalarda özellikle myelodisplastik sendromlu hastalarda) ciddi yan etkileridir (45).

Sonuç olarak;

Beta talasemi majorun konvansiyonel tedavisi, uzun süre düzenli kan transfüzyonları ve demir şelasyon tedavisine dayanmaktadır. Bu tedavi ile hastalığın prognozu belirgin iyileşmiştir. DFO'nun uygun şekilde parenteral uygulanması demir birikimini azaltır, demir aracılı organ hasarından korur, morbidite ve mortaliteyi azaltır (46).

Demir şelasyon tedavisi mutlaka monitorize edilmelidir. Monitorizasyon iki şekilde yapılır. Birincisi, çeşitli organların demir yükünü ölçerek; ikincisi ise, demir yüklenmesinden en çok etkilenen organlar olan kalp, karaciğer ve endokrin organların fonksiyonlarını değerlendirilerek yapılır.

2.4. DEMİR YÜKLENMESİNİN TANISI VE DOKU DEMİR YÜKÜNÜN BELİRLENMESİ

Demir yüklenmesinde etyolojiden bağımsız olarak, farklı dokulardaki demir konsantrasyonu ve vücuttaki total demir miktarı klinik gidişatı belirlemede kritik parametrelerdir. Ayrıca, demir şelatörleri ile tedavi edilen kronik transfüzyon hastalarında, demir depo havuzunun doğru belirlenmesi, hem artmış doku demir düzeylerinin toksik etkilerinden korunmak hem de aşırı şelatör dozlarının yan etkilerinden korunmak için önemlidir (47). Bu yüzden vücut demir yükünü doğru şekilde belirlemek önemlidir. Demir yüklenmesinde hastalar genelde demir yüklenmesi düzeyi açısından yıllık değerlendirilirler.

Demir depoları direkt ve indirekt metodlarla belirlenebilir. Demir yüklenmesini saptamak için esas olarak üç ana yöntem vardır, bunlar: (1) Vücut sıvılarından biyokimyasal demir belirteçlerinin ölçülmesi, (2) Görüntüleme yöntemleri ile demirin saptanması, (3) Doku

örnekleme/flebotomi ile alınan örneklerden demir düzeyinin direkt ölçümü şeklindedir. Doku örnekleme ve flebotomi ile demir düzeylerini direkt ölçmek mümkündür. Non-hem demirinin direkt biyokimyasal ölçümünde referans metod karaciğer biyopsisidir. Transferrin satürasyonu, transferrine bağlı olmayan demir, total demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin düzeyleri biyokimyasal demir belirteçleridir. Ferritin en sık kullanılan yöntem olup demir yükünü monitorize etmedeki etkinliği klinik olarak doğrulanmıştır. Biyokimyasal demir belirteçleri yükseldiğinde demir birikiminden şüphelenilir. Artmış demir depolarının diğer yöntemlerle gösterilmesi ile de konfirme edilir. Artmış demir depoları Superconducting Quantum Interface Device (SQUID), manyetik rezonans görüntüleme, karaciğer biyopsisi ya da retrospektif olarak flebotomi ile gösterilebilir.

2.4.1. Serbest plazma demir düzeyi-transferrine bağlı olmayan demir

Taşıyıcı proteinlere ya da depo proteinlerine bağlanmamış demirdir. Normalde plazma demiri transport proteini olan transferrine bağlıdır. Bu sayede demirin toksik aktivitesi önlenmiş olunur. Demir yüklü hastalarda transferrin tümüyle satüre olur ve plazmada demirin transferrine bağlı olmayan formu saptanabilir hale gelir. Dolayısıyla, serbest demir varlığı transferrin satürasyon değerleri ile tahmin edilebilir (48). Serbest demir, dokuların demir alımı ve serbest radikal oluşum sürecini hızlandırır. Talasemi majorlu hastaların %80'inde bulunur ve demirin dokular üzerindeki olukça yüksek toksisiteye sahip bir formudur. Kandaki düzeyi arttığında, demir yüklü hastalarda organ toksisitesinin gelişmekte olduğunu da gösterebilir. Demir şelatörlerini etkinliği bu serbest demiri bağlayabilme yeteneğine bağlıdır.

Transferrine bağlı olmayan demir, parankimal demir yüklenmesi ve toksisitesinden esas sorumlu demir fraksiyonudur. Transferine bağlı olmayan demir düzeyleri kolayca ölçülebilir; ancak, demir düzeyi gün içinde ve günler arasında değişiklik gösterebilir. Ayrıca, laboratuvarlar arası ölçüm değişiklikleri, inflamasyon tarafından düzeylerinin etkilenmesi, total vücut demiri ile lineer olmayan ilişkisi pratikte kullanımını sınırlar.

2.4.2. Transferrin satürasyonu

Demir insan vücudunda esas olarak transferrine bağlı olarak taşınır. Transferrin bir glikoprotein olup depo demir düzeyine bağlı olarak başlıca hepatositlerde sentezlenir. Depo demir eksikliğinde transferrin sentezi artar, normal veya artmış depo demiri durumlarında ise sentezi azalır. Demir ince barsaktan emildikten sonra hızla kan plazmasındaki apotransferrin ile birleşerek transferrini oluşturur. Transferin demirin barsaktan kemik iliğine, karaciğere ve demire gereksinim duyulan diğer organlara taşınmasını sağlar. Vücudun herhangi bir

noktasındaki herhangi bir doku hücresine kolaylıkla serbestlenebilir. Birçok hücrenin yüzeyinde transferrine ait reseptörler vardır. Plazma transferrin konsantrasyonu 300 mg/dl 'dir. Bu miktar transferrin desilitre başına 300 mikrogram demir bağlayabilir. Bu, plazmanın total demir bağlama kapasitesini oluşturur. Bir başka deyişle transferrinin demir bağlayan alanlarının toplamı, serum demir bağlama kapasitesini oluşturur. Ancak, normalde transferrindeki demir bağlama alanlarının 1/3'ü dolu olup transferrin sadece üçte bir oranında demirle doymuş haldedir. Transferrin satürasyonu %16-55 arasında değişiklik gösterir.

Transferrin satürasyonu serum demir düzeyi ile benzer faktörlerden etkilenir. Demir düzeyi ve transferrin satürasyonu gün içinde ve günler arasında değişiklik gösterebilir ve inflamasyondan etkilenir. Bu durum klinik kullanılabilirliğini sınırlar (49). Demir yüklenmesinin olduğu durumda transferin satürasyonu genellikle serum ferritin düzeyi yükselmeden yükselir. Hastada karaciğer disfonksiyonu mevcutsa vücutta aşırı demir birikiminin olmadığı durumlarda da transferrin satürasyonu yüksek olabilir. Askorbik asit eksikliğinde transferrin satürasyonu düşebilir ve hereditör aserülopazminemide demir yüklenmesine rağmen düzeyi düşüktür (50, 51).

2.4.3. Serum ferritin düzeyleri

Vücudun demir yükünü indirekt olarak tahmin etmek için tek başına en sık kullanılan yöntem olup vücut demir yükünün kesin olmayan bir ölçümüdür. Vücut demir yükündeki değişiklikleri monitorize etmede de kullanışlı bir yöntemdir. Esas olarak retikuloendotelyal sistemdeki demir depolarının göstergesidir. Tüm dünyada kullanılan ve iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Serum ferritin düzeyleri ile transfüze edilen kan miktarı arasında da anlamlı bir korelasyon vardır. Normal insanlardaki flebotomi çalışmaları 1 µg/L serum ferritininin vücut ağırlığının kilogramı başına 8-10 mg ya da 120 µg depo demire denk geldiğini göstermiştir (52).

Serum ferritin konsantrasyonları genellikle vücut demir depo düzeyi ile ilişkilidir, ancak sıklıkla demir birikimi ile birlikte bulunabilen bir dizi durumda düzeyi düşebilir ya da yükselebilir. Dolayısıyla, sadece serum ferritin düzeylerine dayanarak vücut demir depolarını değerlendirmeye çalışmak bazı hastalarda yanlış değerlendirmelere neden olabilir.

Serum ferritin ölçümünün iyi bilinen bir sınırlaması, depo demir birikim düzeyinden bağımsız olarak demir yüklenmesinin olmadığı çeşitli durumlarda da yükselebilesidir; akut ya da kronik inflamasyonlar, enfeksiyonlar (örn: HCV enfeksiyonu), maligniteler, karaciğer hastalıkları, hepatosellüler nekroz ve alkolizmde, ferritin değerleri depo demir birikim düzeyinden bağımsız olarak yükselir. Askorbat eksikliğinde serum ferritin düzeyleri yalancı

düşüş gösterebilir. Ferritin düzeylerini etkileyen birçok faktör olması nedeniyle, tek bir değer ile değerlendirme yapmaktansa, seri ölçümlerle demir yüklenmesinin ve şelasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek daha güvenilirdir.

Trasferrin satürasyonu ile serum ferritin düzeyinin birlikte kullanılması demir yüklenmesi tanısında yüksek sensitiviteye sahiptir. Her iki değer normal sınırlarda ise demir birikimi büyük oranda olasılık dahilinde değildir. Demir yüklenmesinin olduğu durumlarda serum ferritin düzeyi sıklıkla yüksek transferrin satürasyonu ile birlikte dir. Etkin şelasyon tedavisi başlatıldığında serum ferritin düzeyleri total vücut demir yüküne göre daha hızlı bir düşüş gösterir.

2.4.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, organlarda aşırı demir depozisyonunu saptamak ve ölçmek için kullanılmaktadır. MRG ile bütün organlarda demir düzeyi ölçülebilir. Demir depozitleri, güçlü bir manyetik alana yerleştirildikleri zaman küçük magnetler şeklinde davranırlar. Dokuda aşırı miktardaki demir varlığı, demirin süperparamanyetik etkisi sonucu T2 relaksasyon zamanında kısalmaya sebep olmakta ve böylece MRG ile ortaya konabilmektedir (53). Demir, manyetik alan inhomojenitesi yaratır ve demir depozitleri etrafındaki su protonlarının faz uyumunu kaybetmesine neden olur; bu durum dokularda sinyal kaybı şeklinde görülür. Dokudaki bu kararma demir konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (54). TE değeri ne kadar uzarsa, görüntüdeki saha da o kadar kararır. Demir yüklenmesinde MRG, ferritin ve hemosiderin gibi yüksek moleküler ağırlıklı demir kompleksleri ile su molekülleri arasındaki etkileşimden kaynaklanan T2 relaksasyonun hızlanması temeline dayanır (55, 56).

Demir yüklü dokularda belirginleşen T2 relaksasyondaki hızlanmayı açıklamak için “iç katman” ve “dış katman” relaksasyon teorileri önerilmektedir (57, 58). İç katman teorisine göre, demir elektronlarının spin hareketleri, demir içeren moleküllerin içerisinde tutulmuş olan su moleküllerine ait protonların relaksasyonlarını hızlandırır. Bağlı proton moleküllerinin hızlanmış relaksasyonu sonradan su ya da proton değişimi ile serbest su protonlarına aktarılır (59). Dış katman teorisine göre ise demir içeren proteinlerin periferlerinde oluşan manyetik alan gradiyentleri, komşuluğunda diffüze olan serbest su protonlarında faz kaybına ve relaksasyon hızlanmasına neden olur (57, 60).

Doku demirini değerlendirmek için kullanılan MR metodları, sinyal intensite oranlarının (SIR) ölçüldüğü metodlar ve relaksometri metodları olmak üzere iki gruba ayrılabilir (1). Bu metodların her ikisi de SE sekanlarda ve/veya GRE sekanlarda kullanılabilirler (1, 61, 62).

2.4.4.1. Sinyal intensite oranlarının ölçüldüğü metodlar (SIR metodları)

SIR ölçümüne dayanan metodlar T2 ağırlıklı (SE) ya da T2* ağırlıklı (GRE) sekanslarda uygulanabilir. SIR değerlendirilirken, hedef organın sinyal intensitesi, referans bir dokunun (örn: yağ, kas) ya da gürültünün sinyal intensitesine bölünür. Bu yöntemde yapılan ölçümler semi-kantitatifdir. Sinyal intensite ölçümleri aynı kesitte ROI kullanılarak yapılır. Farklı ROI'lerden elde edilen sinyallerin ortalaması referans dokunun sinyal intensitesine bölünür. Karaciğer, dalak ve pankreas gibi büyük organlar için birden fazla ROI kullanılır. ROI'ler vasküler yapıların ve hareket artefaktlarının olmadığı alanlara yerleştirilir (4, 63, 64). Hipofiz bezi, kemik iliği, abdominal lenf nodu ve referans dokulardan sinyal intensite ölçümleri için bir tane ROI kullanılır (65-67). SIR yönteminin dezavantajlarından birisi, birçok hastada tek eko zamanı kullanıldığı için ağır siderotik dokuları saptamadaki hassasiyetini kaybetmesidir. Sinyal intensite oranlarını kullanıldığı metodlar geniş bir demir içerik aralığını değerlendiremez ve kesin sonuçlar vermez (1).

2.4.4.2. Relaksometri metodları

Relaksometri yöntemleri, multipl ekolar kullanarak su ve yağ transvers manyetizasyonları arasında, faz içi ve faz dışı etkileri oluşturur (68). Relaksometri metodlarında demir ile ilişkili kararma, T2 ve T2* gibi zaman sabitleri ile ya da R2 ve R2* gibi relaksasyon oranları ile karakterize edilebilir. Relaksometri metodları, farklı TE değerlerinde multipl görüntüler alınarak, T2/R2 (SE sekanslar için) ve T2*/R2* (GRE sekanslar için) hesaplanmasını içerir. Dokudaki demir miktarı arttıkça sinyalin yarılanma süresi kısalmış ve T2 ya da T2* değeri küçülür. Bazı araştırmacılar sinyalin zayıflama oranlarını raporlamayı tercih eder; bu durumda R2 ve R2* değerlerinden bahsedilir. Bu ayrım tamamen matematiksel bir ayrım olup görüntülemenin kendisi ile ilişkili değildir. Sinyal zayıflama oranları (R2 ve R2*), T2 ve T2* değerlerinin yerine kullanılabilen ve onlara karşılık gelen değerlerdir. T2 ve T2* değerleri genellikle milisaniye olarak rapor edilirken, R2 ve R2* birimi Hertz ya da 1/saniye'dir. Bu yüzden birbirlerine çevrilirken 1000 katsayı olarak kullanılmalıdır. Formül şu şekildedir;

$$R2 = 1000 / T2$$

$$R2* = 1000 / T2*$$

T2 ve T2* değerleri demir düzeyi ile ters orantılı iken, R2 ve R2* değerleri demir düzeyi ile doğru orantılıdır.

2.4.4.2.1. T2 relaksometri metodları

Transvers relaksasyon sinyalinin %37'sini kaybettiği karakteristik zaman T2 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. Bu yöntemde Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) SE sekansı kullanılarak T2 relaksasyon zamanı ya da R2 ($1/T_2$) değeri ölçülür. Bu sekansta, her biri bir eko tarafından takip edilen birbirine eşit uzaklıkta multipl (2-32 arasında değişen sayıda) refokuse edici 180 derece puls gönderilir. Birçok MR cihazı, logaritmik doğrusal uyarılama modeli kullanılarak otomatik olarak uygun T2 haritalarını oluşturur. T2 haritalarındaki sinyal intensite ölçümleri, ilgili voksellerdeki ortalama T2 relaksasyon zamanlarına uyar. Solunumdan kaynaklanan hareket artefaktlarından kaçınmak için (abdominal organlar için) çekimler respiratuar tetikleme kullanılarak yapılmalıdır. Uyumsuz hastalarda belirgin hareket artefaktları ile karşılaşılabilir.

2.4.4.2.2. T2* relaksometri metodları

GRE sekanslarda transvers relaksasyon, gerçek T2 relaksasyon ile manyetik saha inhomojenitelerinden kaynaklanan relaksasyonun bir kombinasyonu olup '*T2* relaksasyon*' olarak adlandırılır T2*, dokuların T2 relaksasyonu ile manyetik inhomojenite etkilerinin toplamı ile ilişkilidir. T2*, GRE sekanslarda görülen transvers manyetizasyonun kaybını göstermekte olup sadece GRE görüntülemeye görülür ve görüntü kontrastının da esas belirleyicilerinden birisidir.

T2* relaksasyon ölçümünü kullanarak doku demirini belirlemenin prensibi basittir. Görüntülerin eko zamanı arttıkça bütün dokuların sinyali azalır. Bu azalma oranı demir birikimi varlığında belirginleşir (69). Bu metotta, farklı TE değerleri ile multipl GRE sekansları kullanılarak T2* ya da R2* ($1/T_2^*$) değerleri ölçülür. T2*, T2'den daha kısadır. Bu metod hızlı çekim zamanı elde etmek için geliştirilmiştir. Bu sayede sensitivite artmakta ve respirasyon/kardiyak hareketten kaynaklanan artefaktları en aza indirilmektedir (5). GRE imajları elde etmek hem daha hızlı hem daha kolaydır. Temel fiziksel özellikleri dikkate alındığında demir düzeylerine T2'ye oranla daha hassastır. Ayrıca, multipl eko zamanları kullanarak oluşturulan sinyal kayıp eğrilerinde orta-ileri demir birikim düzeyini ayırt etmek GRE tekniklerinde daha kolaydır (69). T2* temelli kontrast mekanizması özel bazı manyetik rezonans uygulamalarının da temelini oluşturur; bunlar, hassasiyet ağırlıklı görüntüleme, perfüzyon MR görüntüleme, fonksiyonel MR görüntüleme ve demir yüklenmesi görüntülemesidir.

Dokular ya da materyeller arasındaki manyetik alan inhomojente farklılıkları, daha hızlı T2* relaksasyonuna ve GRE imajlarda sinyal kaybına neden olur. İnhojeniteler aynı zamanda, sinyal intensite artefaktlarına neden olan geometrik distorsiyonlara da neden olur. Manyetik saha inhojeniteleri makroskopik (intervoksel, bir voksel boyunca sabit olan) ya da mikroskopik (voksel içerisinde değişen) olabilir (70). Makroskopik inhojenite, ince venlerdeki deoksihemoglobinden, hava-doku interfazlarından, metalik implantlardan kaynaklanabilir. Mikroskopik inhojenite, paramanyetik kontrast ajanlardan, kan ürünlerinden ya da demir depozitlerinden kaynaklanabilir. BOLD (kan oksijenasyon düzeyi ile ilişkili etkiler) etkisine göre, intrakapiller deoksihemoglobin konsantrasyonunun artması ile T2* değeri azalır (71).

T2* temelli görüntülemelerde GRE sekansları T2* bozunmasına daha sensitif hale getirilir. Kullanıcı tarafından belirlenebilen parametreler (TE, flip açısı, TR gibi) ile sekans T2* ağırlıklı hale getirilir. TE ne kadar uzun olursa, sinyal kaybı da o kadar fazla olur; dolayısıyla TE arttıkça, GRE sekansın T2* hassasiyeti artar. Düşük flip açısı T2 etkisini azaltır, T2* farklılıkları dominant hale gelir (72). Uzun TR de T1 etkisini azaltır. Sonuç olarak düşük bir flip açısı, uzun TE süresi ve uzun TR süresi kullanılarak bir GRE sekans, T2* ağırlıklı hale getirilebilir. T2* değerleri her zaman altta yatan T2 değerlerinden daha kısadır ve çok kısa olabilir. Sekansın T2* hassasiyetini arttıran diğer faktörler, büyük voksel boyutu ve yüksek manyetik alan gücüdür. İki boyutlu GRE sekanslar, üç boyutlu GRE sekanslara göre daha kalın kesitler kullanıldığı için, hava-doku yüzeylerinden ya da implantlardan kaynaklanan istenmeyen T2* etkilerine daha hassastır. Manyetik alan gücü arttıkça hassasiyet etkileri de artar.

2.4.4.2.3. Hangi Relaksometri Yöntemi Tercih Edilmeli?

Hangi relaksometri yönteminin (SE ya da GRE) ya da indeksinin (R2, R2*) doku demir kantifikasyonunda en iyi yöntem olduğu konusunda genel bir fikir birliği yoktur. R2*/T2* kullanan demir ölçüm yöntemleri R2/T2 yöntemlerine göre daha hızlıdır; R2*/T2* tek nefeste yapılabilir; bu nedenle akciğer ve pankreas görüntülemelerde, barsak gazı ve barsak hareket artefaktlarının etkisini ortadan kaldırmak için tercih edilebilir (54). Böylece R2/T2 metodunda sorun olan solunum artefaktları/kardiyak hareket artefaktları daha az olmaktadır. Bununla birlikte, GRE sekanslar artefaktlara daha yatkındır ve R2*/T2* ölçümleri demir dışındaki başka faktörlerden, özellikle akciğerden ve trakeadan kaynaklanan hassasiyet artefaktlarından ve kan oksijenasyon düzeyi ile ilişkili etkilerden (BOLD etkileri) daha fazla

etkilenir. Teorik olarak $R2^*/T2^*$ demirin neden olduğu manyetik alan inhomojenitelerine, dolayısıyla düşük demir içeriğine daha hassastır.

SE sekansları, solunum artefaktlarından etkilenmeyen yerler (tiroid ve pituiter bez gibi) için kullanılabilir; yine aynı anatomik bölgeler için bu yöntem kullanıldığı takdirde, komşuluğundaki hava içeren yapılardan (trakea ve sfenoid sinüs) ve kemik yapıdam kaynaklanan hassasiyet artefakları da GRE sekanslarla karşılaştırıldığında daha az olacaktır.

2.4.4.3. Superconducting Quantum Interface Device (SQUID) - Biyomanyetik karaciğer suseptometre

Non-invaziv ölçüm yöntemlerinden bir diğeri *superconducting quantum interface device (SQUID)* olup hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Demir yüklenmesi olan bir hastanın stabil manyetik bir alan boyunca hareket etmesi ile oluşan manyetik akım değişikliği, SQUID alıcısında akım oluşturarak demir yükünü kantifiye etmeye çalışır. Sadece, karaciğer ve dalak demir içeriğini ölçmek mümkündür. Karaciğer ve dalak demir birikimi kantitatif ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Bu yöntemde demir konsantrasyonu MRG’de olduğu gibi depo demirin paramanyetik özellikleri kullanılarak ölçülür. Her iki non-invaziv metod benzer fiziksel prensiplere dayanır. Manyetik ortamlarda protonların ya da demir elektronlarının etkileşimlerinin sonucu oluşan değişiklikler MRG’de radyo dalga sinyali ve SQUID’de voltaj değişikliği olarak ölçülür. Dünya çapında sadece birkaç merkezde mevcuttur. Yüksek kurulum maliyetleri vardır (47).

2.4.4.4. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer dominant demir depo organıdır. Demir yüklenmesi durumlarında da karaciğer demirin depolandığı major organdır. Vücut demir deposunun %70 veya fazlasını içerir. Karaciğer demir düzeyi, total vücut demir birikimini belirlemede altın standart olarak tanımlanır (73).

Karaciğer demir düzeyini ölçme yöntemlerinden birisi biyopsidir. Karaciğer biyopsi için kolay ulaşılabilir uygun bir organdır. Biyopsi doku demir konsantrasyonunun direkt olarak ölçüldüğü bir yöntemdir. Demir ölçümünde MRG gibi etkin non-invaziv yöntemlerin olmadığı merkezlerde standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte pahalı bir prosedürdür ve düşük ancak dikkate alınması gereken bir komplikasyon olasılığı vardır. Biyopsi sonrası %0,5 oranında ciddi kanama riski vardır. Erişkinlerde biyopsi gününbirlik bir prosedür olarak da yapılabilir. İşlem sonrası hastanın hissettiği konfor bozukluğu, işlemin hastalar tarafından kabul edilme oranını azaltır. Prosedürle ilişkili uygun olmayan örnek

hacmi ve örneklem değişkenliği görece yüksektir (%12-15). Bu oran sirotik hastalarda %40'ı bulmaktadır. Siroz varlığında demirin uygunsuz dağılımı yanlış sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir (74).

Biyopsi sonrası karaciğer demir konsantrasyonu kimyasal olarak ölçülmektedir. Ölçüm, yaş ya da kuru örnekler üzerinde yapılabilir. Ölçüm için yaş ağırlıkta minimum 4 mg (taze doku), kuru ağırlıkta minimum 1 mg (kurutulmuş ya da parafin blokta) doku gereklidir (75, 76). Biyopsi sonrası kimyasal ölçüm karaciğer fibrozisinden, sirotik durumdan, demir dağılım paternlerinden olumsuz etkilenebilir (74, 77).

Karaciğerde normal demir konsantrasyonunun üst sınırı farklı çalışmalarda, erkekler için 30-39 $\mu\text{Mol/g}$, kadınlar için 18-28 $\mu\text{Mol/g}$ arasında değişir (77-79). Demir yüklenmesinin gerek primer gerek sekonder formlarında, karaciğer demir konsantrasyonu genelde erkeklerde 90 $\mu\text{Mol/g}$, kadınlarda 60 $\mu\text{Mol/g}$ 'nin üzerindedir.

Halen demir yüklenme bozukluklarının tanısal algoritmasında karaciğer biyopsisi bazı durumlarda gereklidir. Karaciğer biyopsisi, demir birikimini kesinleştirir, karaciğer lobulü içerisindeki dağılım paternini gösterir, demir birikiminin semi-kantitatif ölçümünü sağlar, karaciğer demir konsantrasyonunun ölçümü ile demir miktarının kantitatif ölçümüne olanak sağlar, demirden kaynaklanan doku hasarının düzeyi ve hasarla ilişkili lezyonlar konusunda bilgi verir. Karaciğerin histolojik olarak da değerlendirilmesine olanak sağlaması önemli bir avantajdır.

2.4.4.5. Diğer metodlar

Demir yüklenmesinin düzeyini belirlemede, flebotomi sonrası ölçülen demir miktarı güvenilir retrospektif bir metoddur. Ancak, farklı demir yüklenmesi bozukluklarını birbirinden ayırt etmek konusunda ek bilgi vermez.

Biyokimyasal demir belirteçlerinin yükseldiği durumlarda sekonder demir yüklenmesinin major nedenleri dışlandığında, HFE geninin meloküler analizi bir sonraki tanısal test olabilir.

2.5. PİTUİTER, TİROİD VE PANKREASTA DEMİR BİRİKİMİ VE ENDOKRİN DİSFONKSİYON

Demir birikimi, karaciğer, endokrin bezler ve kalbi de içerecek şekilde, birçok organda toksisiteye sebep olmaktadır (78). Demirin önemli bir kısmı karaciğerde birikir ve siderozise, sonuç olarak da siroza neden olur. Demirin en sık birikim yeri karaciğer olmakla birlikte, kalp, pankreas ve hipofiz bezi gibi ekstrahepatik organlar, demirin yıkıcı etkisine diğer organlara kıyasla daha duyarlıdır (33, 79). Talasemi hastalarında kardiyak toksisite halen başlıca ölüm nedeni olup endokrin disfonksiyon başlıca morbidite nedenidir (78). Daha önce yapılan çalışmalara göre, demir birikimine bağlı en sık görülen endokrinopati hipogonadizm iken bunu büyüme geriliği, diyabet ve tiroid fonksiyon bozukluğu takip etmektedir (80).

Farklı dokular, demir birikimi ve atılımı açısından farklı hızlara sahip olup şelasyon tedavisine farklı cevaplar verebilirler (81, 82). İdeal olan, en uygun şelasyon tedavisinin her bir hasta için özel olarak planlanmasıdır; vücudun farklı dokularındaki demir içeriğinin noninvaziv ve tekrar edilebilir bir metodla ölçümü, optimum şelasyon rejiminin oluşturulmasında yardımcı olabilir.

2.5.1. Pituitier Demir Birikimi

Pituitier bez anterior lobu, demirin sıklıkla biriktiği bir bölge olup bu durum çok sayıda hormon döngüsünü etkiler; birikim bezdeki her hücre tipini etkilemekle birlikte, en çok etkilenen hücreler gonadotroplardır (83). Pituitier demir birikimi, yoğun şelasyon tedavisi ile kısmi gerileme gösterebilen tek birikim şekli olduğu için, erken saptanması ayrıca önem taşımaktadır (84). Hipogonadotropik hipogonadizm, talasemi majör hastalarının yarısından fazlasında mevcuttur (33, 79). Büyüme geriliği ve gecikmiş puberte, demir toksisitesinin en erken sekel bulguları olarak, hayatın ilk iki dekadında ortaya çıkar (78).

Hipogonadizm, gonadların (primer), pituitier bezin (sekonder) ve hipotalamusun (tersiyer) demir birikimi sonucu hasarı ile oluşur; en sık görülen şekli sekonder formudur. Hipotalamo-pituitier-gonadal aks immatür olduğu için, hipogonadizmin prepubertal tanısı zordur.

Kalp ve pankreasa benzer şekilde, muhtemelen pituitier bez de, klinik olarak sessiz bir demir birikim periodunu temsil etmektedir ki bu dönem geri dönüşümsüz hasarın önlenebileceği bir aralıktır. MRG, bu sessiz dönemi ve tedavi monitorizasyonunu ortaya

koyan bir araçtır (78). Esasında, MRG'nin pituiter demir birikimindeki rolünü gösteren mükemmel bir çalışma mevcut olup demir birikimine cevap olarak pituiter bezde kararma olduğu birkaç dekad önce belirtilmiştir (85). Belirgin hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda pituiter bezde demir birikimine bağlı kararma olduğu bilinmektedir. Argyropoulou ayrıca, pituiter bez yüksekliğinin, pituiter fonksiyonları göstermek açısından önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (86).

2.5.2. Tiroidal Demir Birikimi

Beta talasemi hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğunun erken tanınması, diğer endokrinopatilerin tanısında da olduğu gibi önemlidir; çünkü tiroid hormonu, bu hastalarda sıkça görülen büyüme sorunları ile de yakından ilişkili olabilmektedir. Talasemi hastalarında en sık görülen tiroid disfonksiyon şekli subklinik hipotiroidizm olup yeterli şekilde hormon salgılayamayan tiroid bezi anormallikleri sonucu oluşur. Bu anormallikler hayatın erken yıllarında başlar ve yavaş yavaş ilerler. Klinik olarak genellikle 10 yaşından sonra ortaya çıkar ve her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler (87). Hipotiroidizm sıklığı, bölgeye, tedavi kalitesine ve protokölüne bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (88). Demir birikimine bağlı tiroid disfonksiyonunda hafif yetmezliğin, belirgin hipotiroididen daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (89, 90). Beta talasemi hastalarında tiroid disfonksiyon prevalansı farklı serilerde değişkenlik göstermekte olup %0-35 arası oranlar rapor edilmiştir (33, 91-93). Birçok çalışmada hipotiroidizmin serum ferritin düzeyleri ile korele olduğu belirtilmiş olsa da ferritin düzeyleri ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.

Hemosiderotik hipotiroidizm, genellikle kendisini yüksek TSH değerleri ile gösterir; T4 ve T3 değerleri düşük ya da normal olabilir ki bu tablo hafif hipotiroidi ile uyumludur. Karakteristik olarak tiroid bezinde boyut artışı olmaz, tiroid antikorları yoktur ve Teknesyum 99'la (Tc99) yapılan sintigrafik çalışmada irregüler radyoaktivite gösterir ya da hiç tutulum göstermez (66). Bu hastalarda, özellikle de hemosiderotik kardiyomiyopatisi olan hastalarda, L-tiroksin desteği ihtiyatla sağlanmalıdır (90).

Hipotiroidi semptomları, diğer tüm hastalarda olduğu gibi, nonspesifiktir ve hemen tüm organ sistemlerini etkileyen bulgularla prezente olur. Kaba yüz hatları yokken ve ayak bileği refleksi normalken, kalp atım sayısının düşük olması, bu hasta grubunda hipotiroidinin tek başına en sık görülen bulgusu olabilir.

Tiroid disfonksiyonu olan talasemi hastalarının, multiendokrin disfonksiyonlarını da içeren diğer komplikasyonlara, hali hazırda risk altında olan kardiyak fonksiyonlarda kötüleşmeye, daha belirgin büyüme geriliği ile karaciğer fonksiyon bozukluğuna ve hastalığın

seyri boyunca ortaya çıkabilecek olan splenektomi ihtiyacına daha yatkın oldukları gösterilmiştir (94). Talasemi majör hastalarında yıllık tiroid fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir.

Literatürde, beta talasemi majör hastalarında tiroid bezi demir birikimi ölçümüne yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.5.3. Pankreatik Demir Birikimi

Pankreasın endokrin ve egzokrin fonksiyon bozuklukları, beta talasemi majörlü hastalarda sık karşılaşılan komplikasyonlardır (95, 96). Beta talasemi majör hastası transfüzyon bağımlı hastalarda, pankreasta demir birikimi oldukça sıktır; ancak, hepatik siderozis, pankreastaki demir birikimi konusunda öngörü sağlamaz (64). Pankreatik hemosiderozis, insülin bağımlı diabete sebep olabilir ve bu durum hızlı seyirli ve geri dönüşümsüz olabilir. Diabet, beta talasemi majör hastalarında karşılaşılan başlıca metabolik komplikasyon olup bazı hastalarda insülin salgısı ciddi şekilde etkilenmiştir; bu durum beta hücrelerine yönelik selektif bir hasarı işaret etmektedir (80, 97). Beta talasemi majör hastalarında bozulmuş glukoz tolerans prevalansı %27 iken, diabet prevalansı %5 civarındadır (98-100). Ayrıca birçok çalışmada, talasemi majör olgularında %75-100'e varan oranlarda, anormal MRG sinyaline sahip pankreatik siderozis sonuçları rapor edilmiştir (64, 101-103). Bu hastalarda görülen diabetin etyolojisinde, periferik artmış insülin direnci ve demirin pankreas asiner ve beta hücrelerine yönelik direkt toksik etkisi yer almakta olup insülin eksikliği ile sonuçlanmaktadır (104). Beta talasemi hastalarında görülen diabet, hiperinsülinemi ile giden, başlangıçta gecikmiş insülin cevabı olan ve oral hipoglisemik ajanlarla etkin şekilde tedavi edilen tip 2 diabete benzer. Uygun tedavi verilmediğinde, insülinin aşırı üretimi, beta hücrelerinde tedrici yıkıma sebep olur ve insülinin dışarıdan alım gerekliliği ile sonuçlanır (100). Histopatolojik verilere göre, düzenli kan transfüzyonu alan hastalarda, periinsüler dokuda asiner atrofi ve diffüz fibrozis gerçekleşir ve bunun sonucunda beta hücre yıkımı meydana gelir (105, 106). Primer ya da transfüzyonel hemakromatozisi olan hastaların pankreası, MRG incelemede sıklıkla hipointens olup bu hipointensite T2* ağırlıklı görüntülerde belirginleşir (107, 108).

Erken değerlendirme ve uygun şelasyon tedavisinin, diabeti önleyip önleyemeyeceği ve pankreatik rezervi korumaya katkısı olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

3.1.1. Kontrol Grubu

Çalışmanın kontrol grubu için Ağustos 2010-Eylül 2012 tarihleri arasında, herhangi başka bir sebepten beyin-hipofiz, boyun ve/veya abdomen MRG çekimi için bölümümüze başvuran, anemisi olmayan, demir birikimi için herhangi bir risk faktörü taşımayan ve tiroid, pituiter bez ve pankreasla ilgili endokrin bozukluğu bulunmayan, 10-80 yaş arası olgular dahil edildi. Bu gruplardan elde edilen R2/T2 ve R2*7T2* değerleri, talasemi hastalarının ölçümlelerinde normal referans değerler olarak kullanıldı.

3.1.2. Hasta Grubu

Endokrin bozukluğu olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrılmış, 10-50 yaş arası beta talasemi majör hastaları bu gruba dahil edildi. Yetmezlik olup olmadığının belirlenmesi için çeşitli kan değerlerine bakıldı. Pituiter bez için FSH, LH, kortizol ve ACTH değerlerine ek olarak kadın hastalarda östradiol ve erkeklerde testosteron düzeyleri çalışıldı. Tiroid için TSH, serbest T3 ve serbest T4 değerleri çalışıldı. Pankreas için açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyleri çalışıldı; sadece AKŞ'i diabetle uyumlu olanları değil aynı zamanda açlık insülin düzeyleri anormal olan hastalar da diabet grubuna dahil edildi. Tiroid ve pituiter bez içinse, yukarıdaki değerlerden herhangi birinde, laboratuvar referans değerlerine göre anormalliği olan hastalar, ilgili organda yetmezlik tanısı aldı. Hastalarla ilgili veriler, tiroid, pituiter bez ve pankreas MR görüntülerinin analizi ile elde edildi.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay almıştır.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Tirod, pituiter bez ve pankreas MRG protokolü ve çekim özellikleri

Tüm hastalara MRG tetkiki, 1.5 T (Siemens, Symphony, Erlangen, Germany) cihazda yapıldı; tiroid ve pituiter bez için baş-boyun sargısı, pankreas için vücut sargısı kullanıldı. Tüm hastalar klostrofobi, kardiyak pacemaker ve defibrilatör, MR uyumlu olmayan cerrahi klip ve protezler açısından sorgulandı. İncelemeler supin pozisyonda elde olundu.

Tiroid ve pituiter bez, solunum ve kardiyak hareket artefaktlarından bağımsız anatomik bölgelerde yer aldığı için ve komşuluğunda bulunan trakea ve sfenoid sinüs içindeki havanın yaratacağı hassasiyet artefaktlarından kaçınmak amacıyla, bu organların görüntülenmesinde multi TE SE sekansı tercih edildi. Kullanılan parametreler şu şekildeydi; TR: 1000 ms, TE: 15.1, 30.2, 45.3, 60.4, 75.5, 90.6 ms, flip angle: 180, FOV: 180 mm, matriks: 179x256, NSA: 2, bandwidth: 96 Hz/Px, kesit kalınlığı / gap: 3 mm / 100 %. Pituiter bez görüntülenmesi için sagittal planda orta hattan geçen kesit belirlendi ve multi TE değerleri ile seri görüntüler alındı. Tiroid bezi için, aksiyel planda bezin en geniş olduğu kesit belirlenerek bu düzeyden multi TE değerleri ile seri görüntüler alındı. Ortalama inceleme süresi yaklaşık 4 dakika idi.

Pankreas, solunum hareket artefaktlarından etkilenen bir anatomik bölgede yer aldığı için ve görüntülerin tek nefeste elde edilebilmesi amacıyla multi TE GRE sekansı kullanıldı. Kullanılan parametreler şu şekildeydi; TR: 200 ms, TE: 1.29, 3.21, 5.16, 7.11, 9.06, 11.01, 13, 15, 17, 19, 21, 23 ms, flip angle: 20, FOV: 400 mm, matriks: 84x128, NSA: 1, bandwidth: 1950 Hz/Px, kesit kalınlığı / gap: 10 mm / 20 %. Görüntüleme için aksiyel planda pankreasın en geniş görüldüğü kesit belirlenip multi TE değerleri ile seri kesitler alındı. Ortalama inceleme süresi 4 saniye idi.

3.2.2. Tiroid ve pituiter bez için T2, pankreas için T2* ölçümleri ve tanımlamalar

Demir birikimine yönelik T2 ve T2* değerleri özel bir bilgisayar yazılımı ile hesaplandı (109, 110).

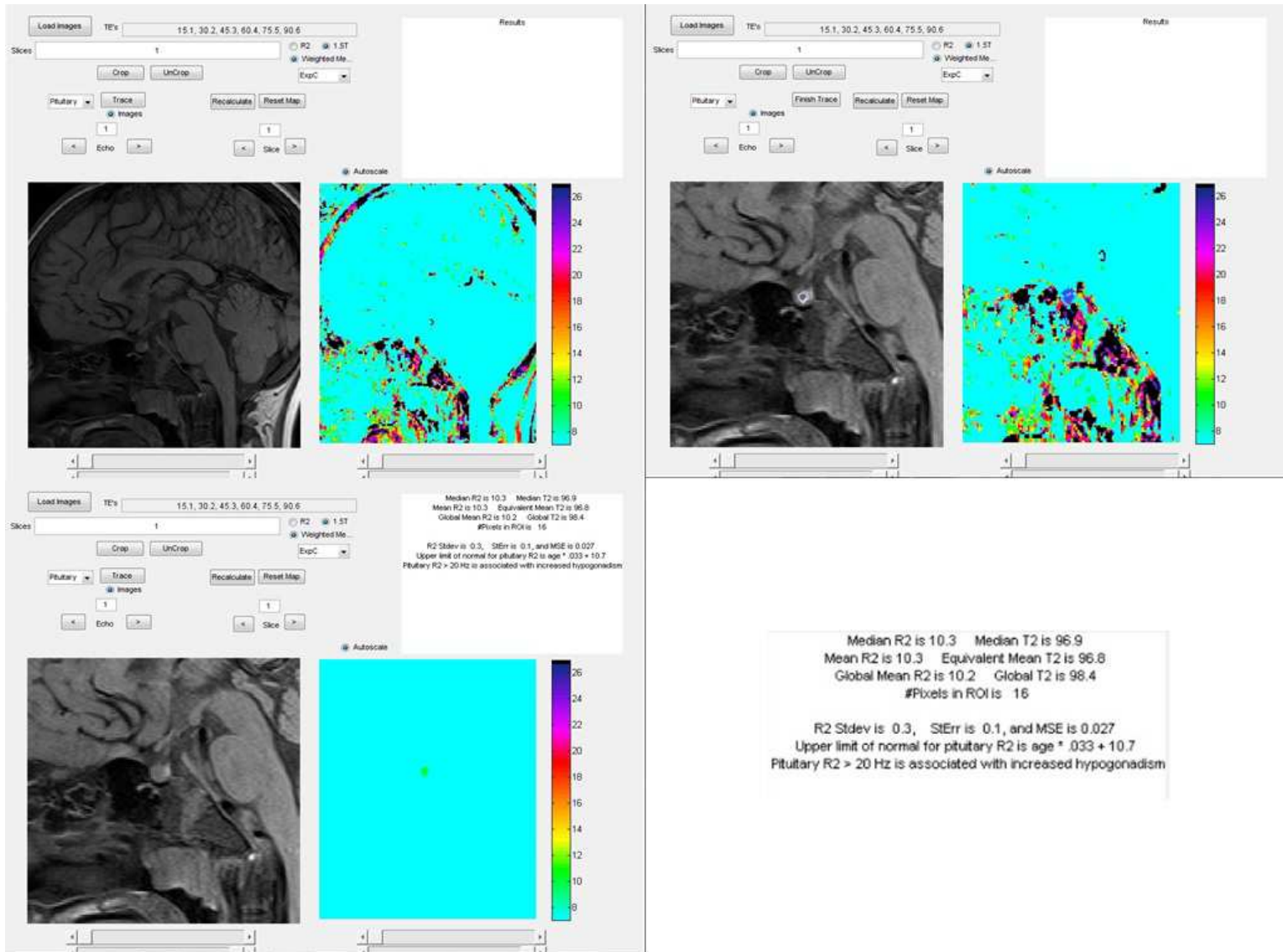
Bu özel yazılım sayesinde, her bir pikselin tüm eko değerlerini içerdiği bir R2 haritası elde edildi ve ROI ölçümleri bu harita üzerinden yapıldı. Tiroid ve pituiter bez ölçümlerinde, komşuluğundaki kemik ve hava içeren yapılardan kaçınıldı. Pankreas ölçümlerinde ise komşu ana vasküler yapılar ve barsak gazından uzak bölgelerden ölçümler yapıldı. Ölçüm yapılan organın en kalın olduğu bölge seçilerek her bir organ için, manüel olarak çizilen tek bir ROI ile ölçümler yapıldı; ortalama R2/R2* ve T2/T2*, ortalama R2/R2* ve T2/T2*, global R2/R2* ve T2/T2*, standart sapma ve hata değerleri hesaplandı.

Yazılımda sayısal değerlerin yanı sıra, ortalama R2/R2* değerleri esas alınarak hazırlanmış bir renk skalası da mevcuttu. Tiroid ve pituiter bez için, ortalama R2 değeri 8-26 arası olan ve turkuazla siyah arası değişen renklerle kodlanan bir skala mevcuttu; ortalama R2 değeri 20'nin üzerinde olan değerle artmış hipogonadizm riski ile ilişkilendirilmişti. Pankreas içinse, 100-1000 arası olan ortalama R2* değerleri, yine turkuazla siyah arası renklerle

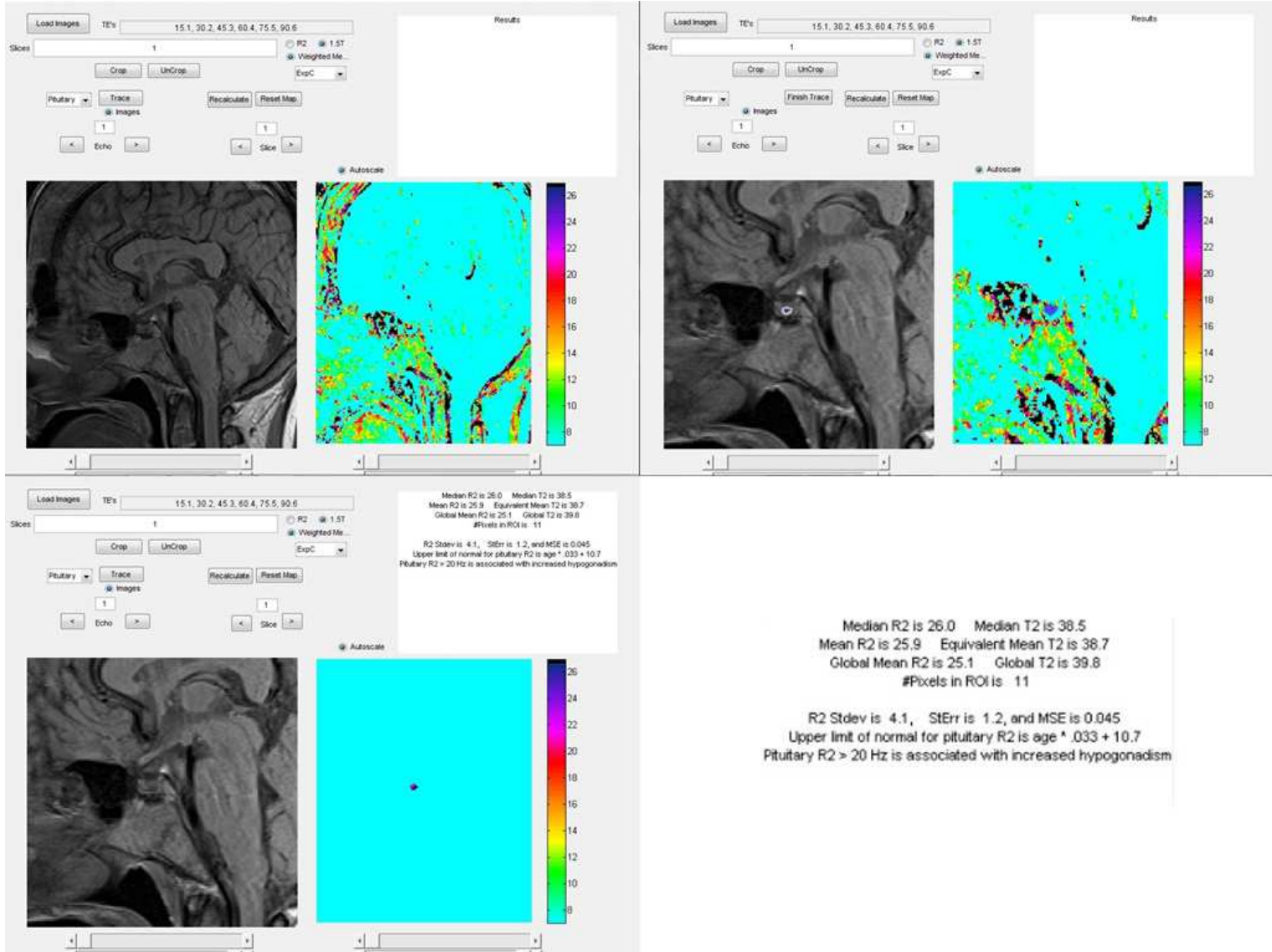
kodlanmıştı; 200'ün üzerindeki değerler, disfonksiyon, diabetes ve kardiyak demir birikimi açısından artmış riski temsil etmekteydi.

Patolojik demir birikimi olduğu durumlarda beklenen, ortalama $R2/R2^*$ değerleri artarken $T2/T2^*$ değerlerinin azalmasıdır.

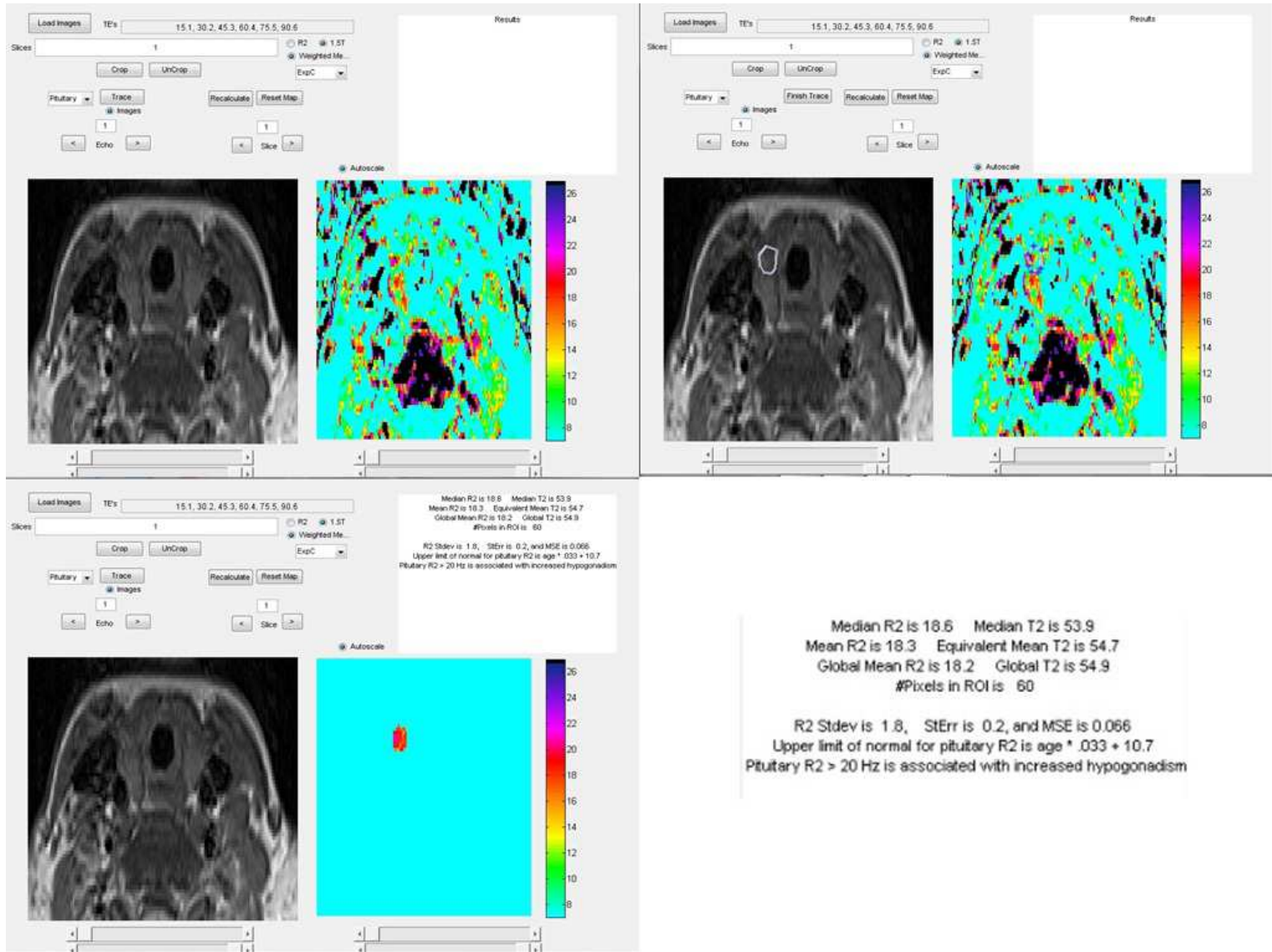
Tiroid, pituitier bez ve pankreasa yönelik yapılan MRG ile eş zamanlı olarak kalp ve karaciğer demir birikimine yönelik görüntüleme yapıldı ve kan ferritin düzeyleri çalışıldı; bu endokrin organlardan elde edilen ortalama $R2/R2^*$ ve $T2/T2^*$ değerleri bu değişkenlerle de korele edildi.



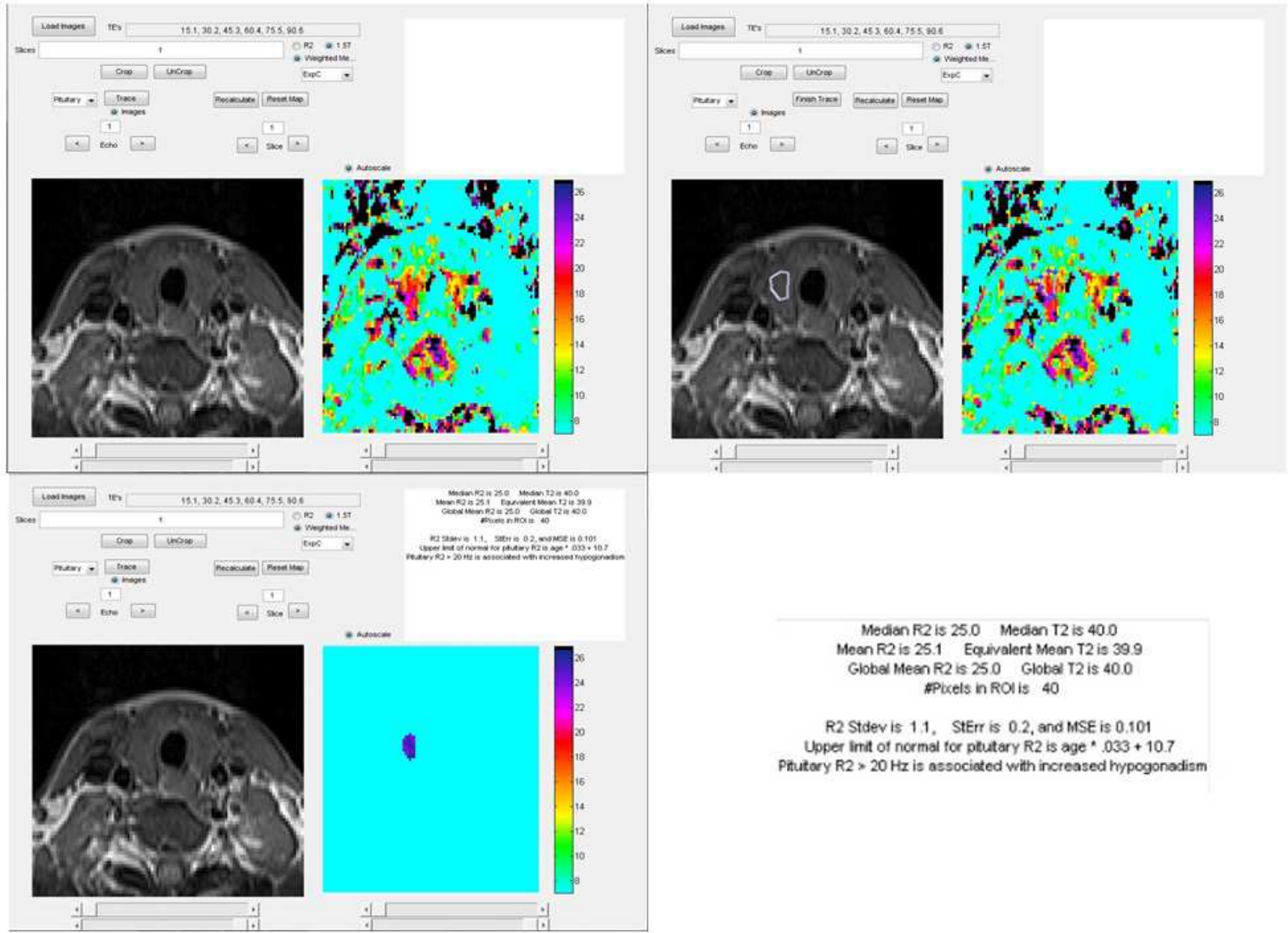
Şekil 3.1: Pituitier bez R2/T2 ölçümleri.



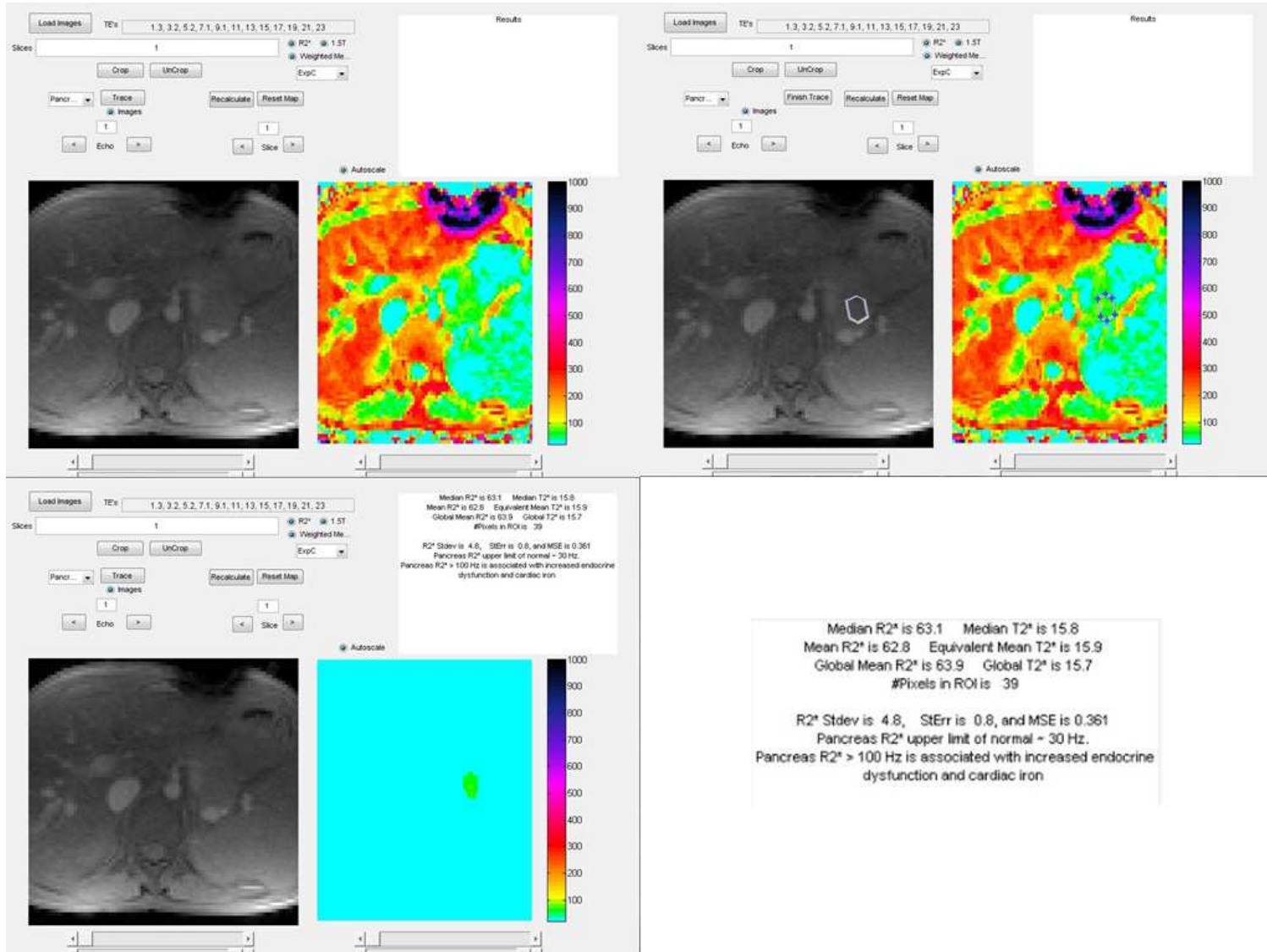
Şekil 3.2: Yüksek demir içeriği ile uyumlu R2 ve T2 değerlerine sahip pituitier bez ölçümleri.



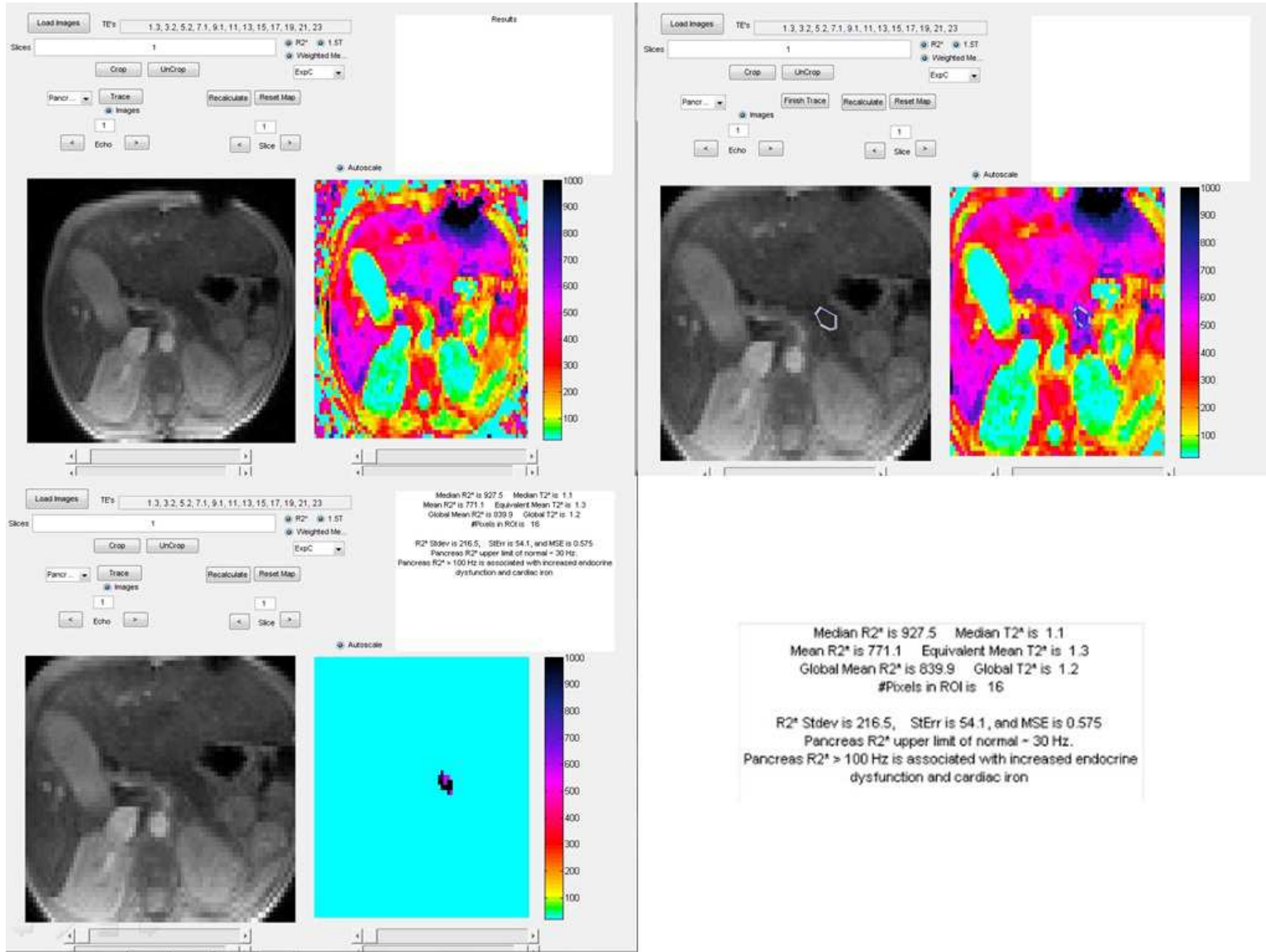
Şekil 3.3: Tiroid bezi R2/T2 ölçümleri.



Şekil 3.4: Yüksek demir içeriği ile uyumlu R2 ve T2 değerlerine sahip tiroid bezi ölçümleri.



Şekil 3.5: Pankreas R2*/T2* ölçümleri.



Şekil 3.6: Yüksek demir içeriği ile uyumlu R2* ve T2* değerlerine sahip pankreas ölçümleri.

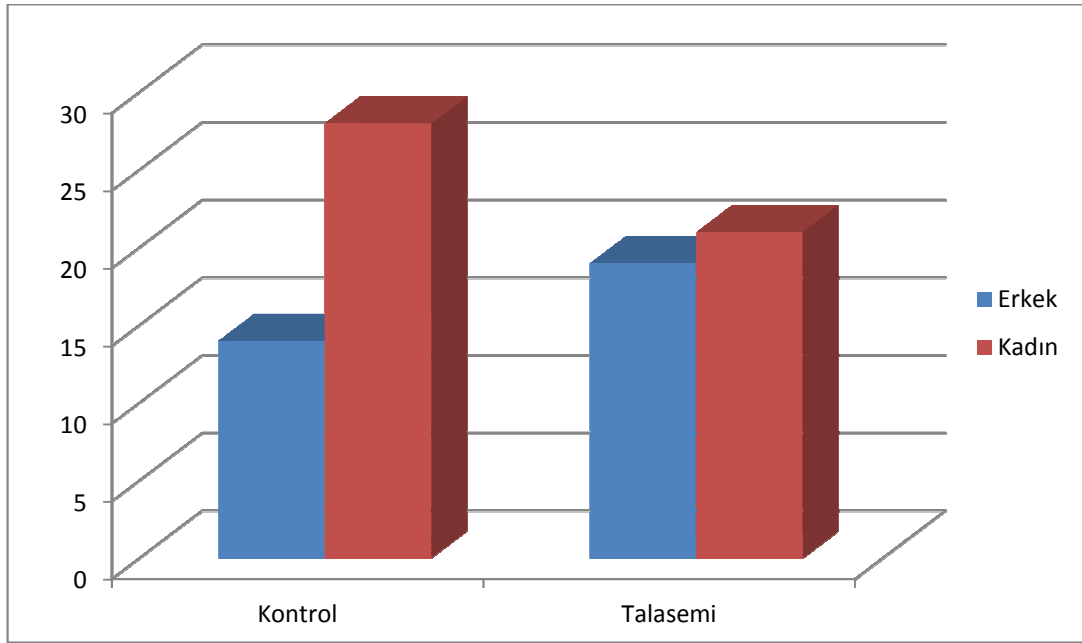
3.3.2. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların verileri istatistiksel değerlendirmeye alındı. İstatistiksel değerlendirmeler Windows SPSS 21 programı kullanılarak yapıldı. Ölçümlerle elde edilen değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücünü incelemek amacıyla Spearman'ın ilişki katsayısı kullanıldı; p değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi. Gruplar arası farklılıklar, Mann-Whitney U testi, Fisher testi ve Ki Kare testi ile değerlendirildi; p değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi. MRG tetkikinin endokrin organlardaki demir birikimini saptamadaki tanısal performansının belirlenmesi amacıyla ROC eğrileri oluşturuldu.

4. BULGULAR

4.1.Pituiter bez grubu

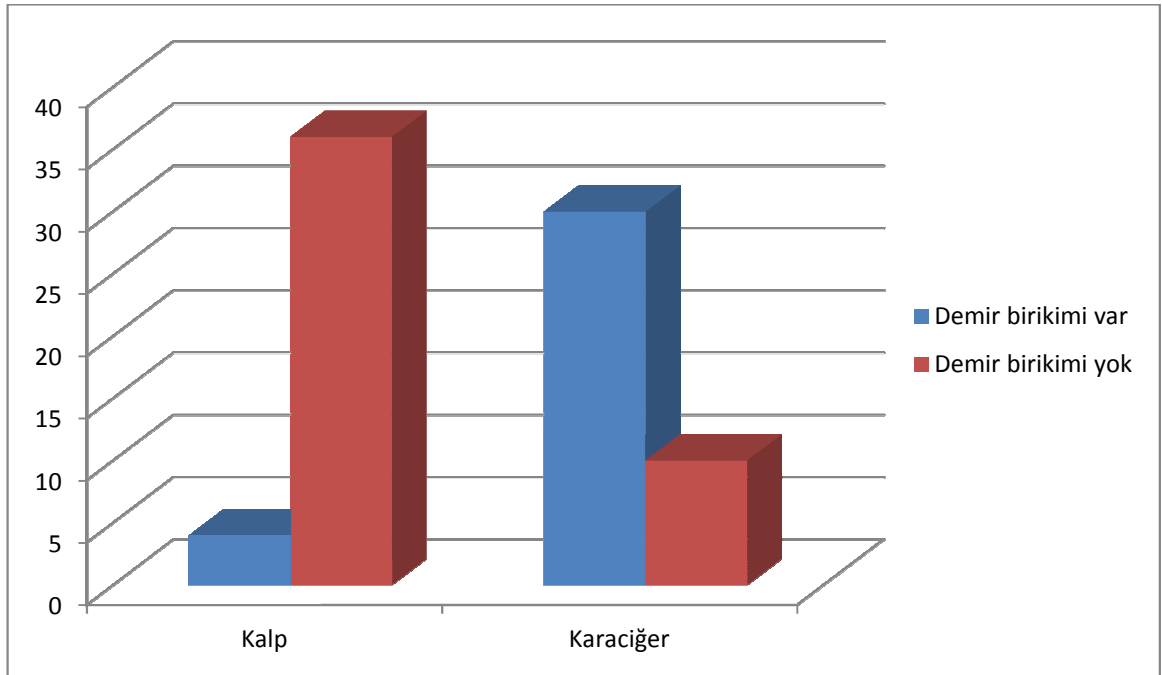
Kontrol grubunda 42, talasemi grubunda 40 hasta mevcut olup yaş ortalamaları sıra 38 ve 22 idi. Grupların cinsiyet dağılımları Şekil 4.1.1’de gösterilmiştir.



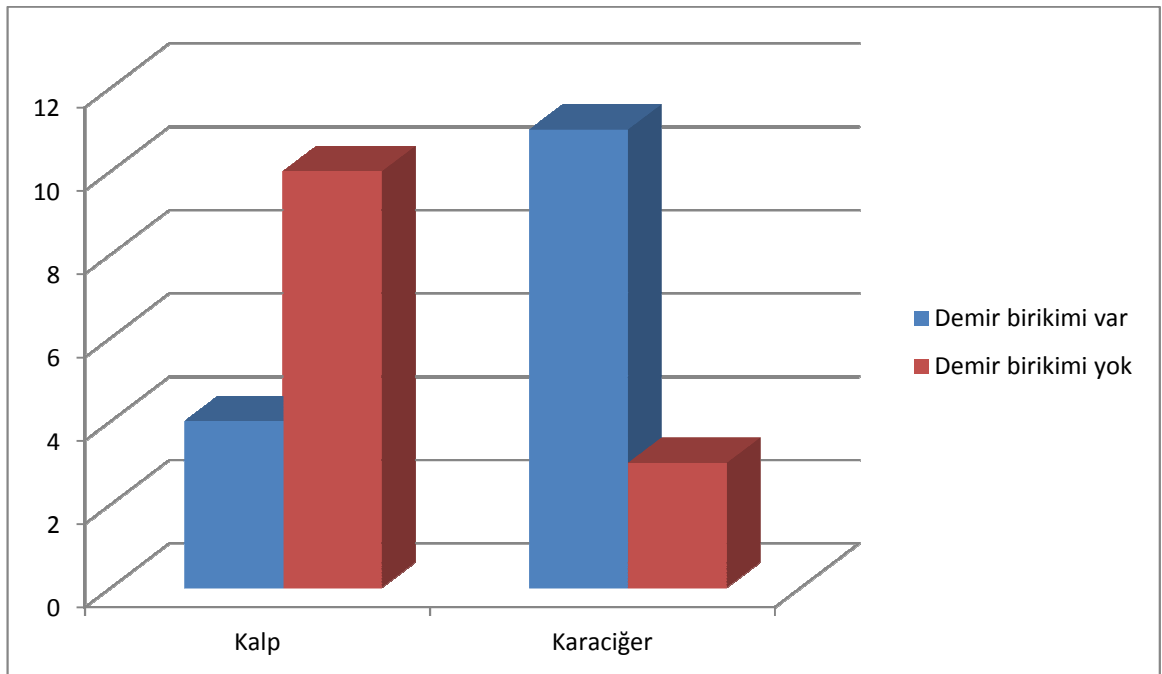
Şekil 4.1.1: Pituiter bez kontrol ve talasemi majör gruplarının cinsiyet dağılımları.

Talasemi grubunda pituiter yetmezlik gösteren 14 hasta mevcuttu; diğer 26 hastada laboratuvar olarak herhangi bir yetmezlik gösterilemedi. 40 hastadan 4’ünde kalpte, 30’unda ise karaciğerde, değişen şiddette demir birikimi mevcuttu (Şekil 4.1.2). Yetmezliği olan 14 hastadan 4’ünde (%28,6) kalpte demir birikimi mevcut iken, 11’inde (%78,6) karaciğer demir birikimi mevcuttu (Şekil 4.1.3).

Pituiter yetmezliği olan ve olmayan talasemi majör hastalarında kalp demir birikim oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,011$); pituiter yetmezliği olmayan talasemi majör hastalarının hiçbirinde kalpte demir birikimi saptanmadı. Pituiter yetmezliği olan ve olmayan talasemi majör hastalarında karaciğer demir birikim oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,508$); pituiter yetmezliği olmayan toplam 26 talasemi majör hastasının 19’unda karaciğerde değişik şiddette demir birikimi mevcuttu. Burdan şu sonuç çıkarılabilir; kalpte demir birikimi olması, pituiter yetmezliğini (dolayısıyla pituiter patolojik demir birikimini) ön görmede, karaciğerde demir birikimi olmasıyla kıyaslandığında, daha iyi fikir verir.

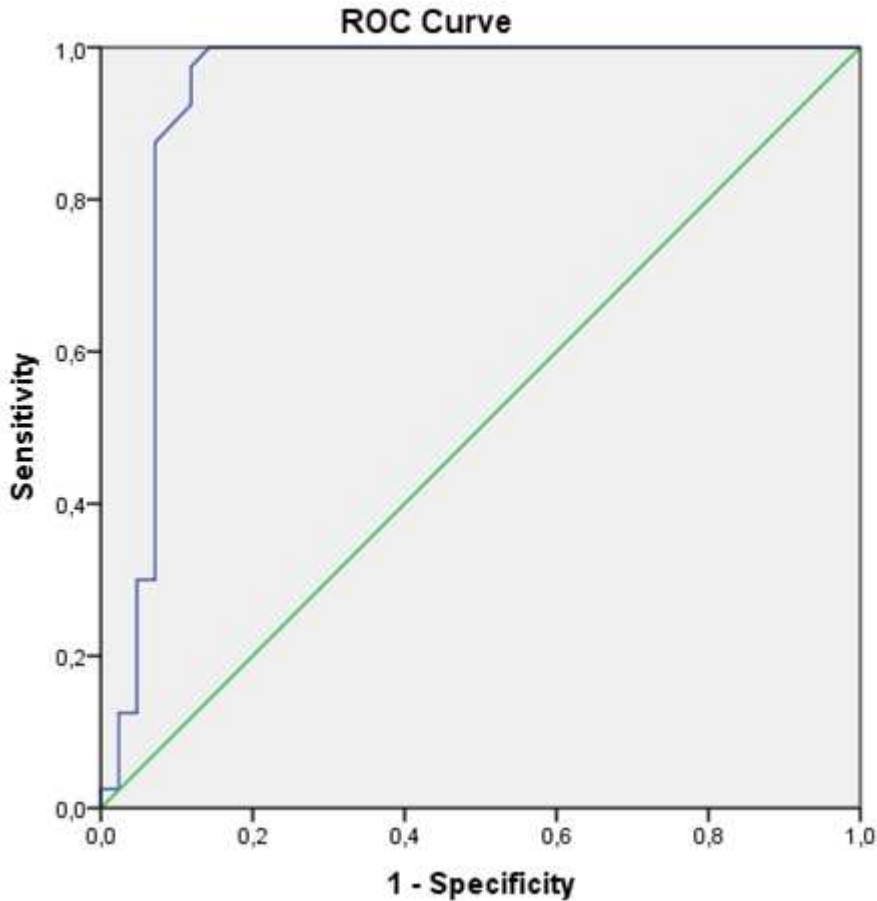


Şekil 4.1.2.: Pituiter bez talasemi majör grubunun kalp ve karaciğer demir birikimi dağılımı.

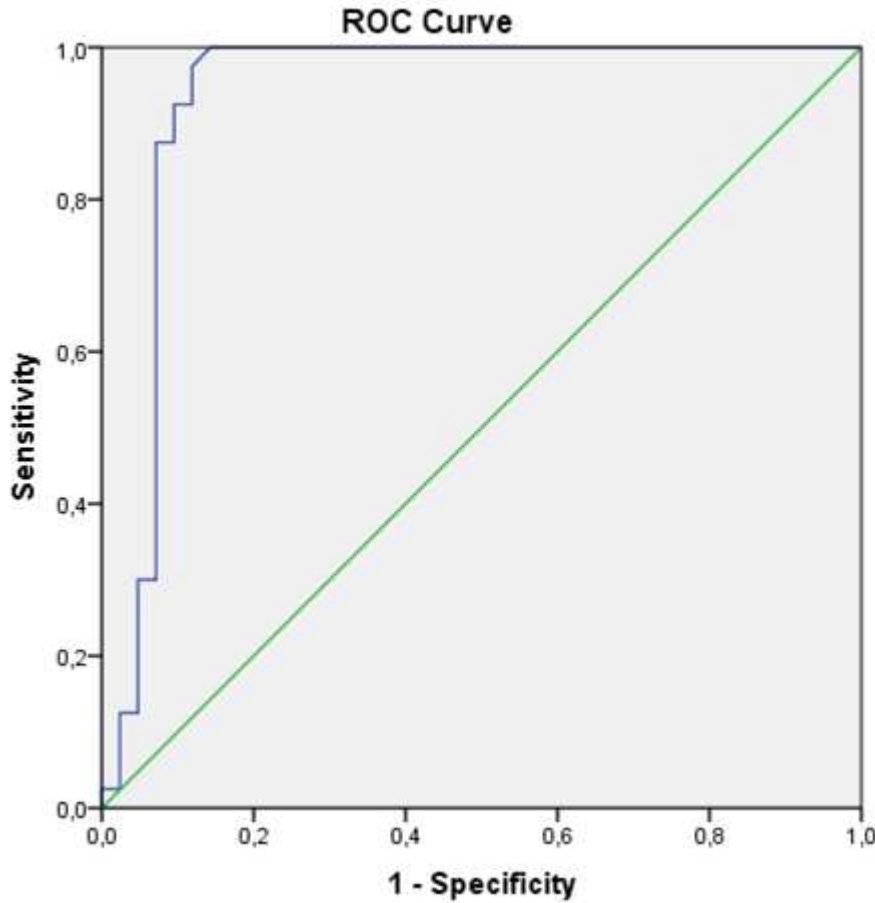


Şekil 4.1.3.: Pituiter yetmezliği olan talasemi majör hastalarında kalp ve karaciğer demir birikimi dağılımı.

Kontrol grubunun ortalama R2 değeri 9,1 ($\pm 3,6$), ortalama T2 değeri 120 ($\pm 29,9$) idi. Talasemi majör grubunun ortalama R2 değeri 14,1 ($\pm 4,2$) iken ortalama T2 değeri ise 75,9 (± 18) idi. Kontrol grubu ile talasemi major grubunun R2 ve T2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). Ortalama R2 değerinin kesim noktası 9,7 olarak belirlendiğinde, MRG ile pituiter demir birikimi ölçümünün talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt etmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %85,7 olarak bulundu (ROC eğrisi Şekil 4.1.4 'te gösterilmiştir). Ortalama T2 değerinin kesim noktası 103,8 olarak belirlendiğinde, MRG ile pituiter demir birikimi ölçümünün talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt etmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %85,7 olarak bulundu (ROC eğrisi Şekil 4.1.5'te gösterilmiştir).

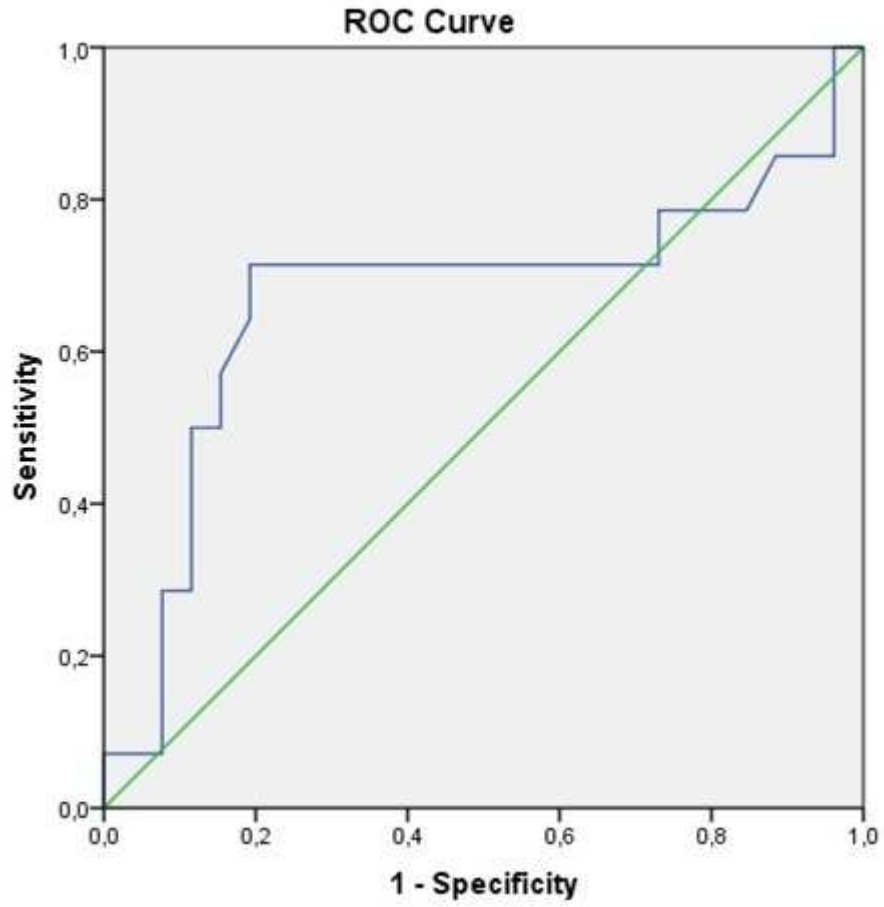


Şekil 4.1.4: Pituiter bez ölçümlerinde ortalama R2 değerinin, talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,93.

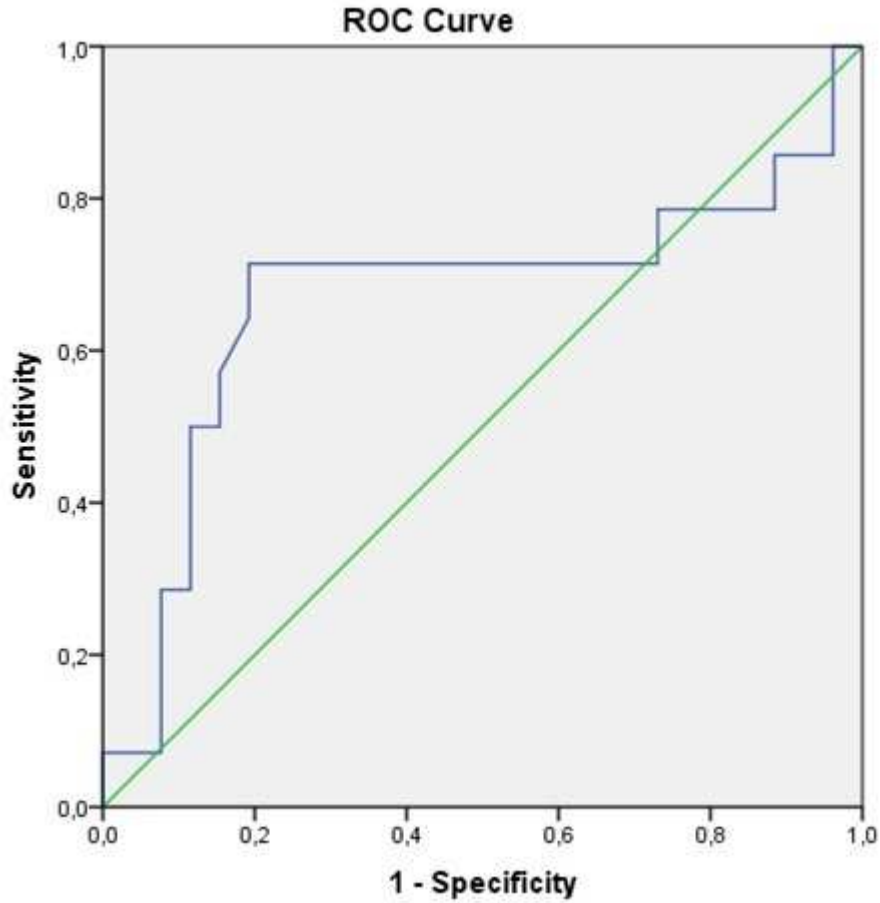


Şekil 4.1.5.: Pituitier bez ölçümlerinde ortalama T2 değerinin, talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,93.

Pituitier yetmezliği olan talasemi major hastalarının ortalama R2 ve T2 değerleri sırasıyla 15,7 ($\pm 4,9$) ve 69,5 ($\pm 20,6$) iken pituitier yetmezliği olmayan grubun ortalama R2 ve T2 değerleri sırasıyla 13,3 ($\pm 3,7$) ve 79,3 ($\pm 15,9$) olarak bulundu; bu iki grubun ortalama R2 ve T2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,081$). Pituitier yetmezliği olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrılmış talasemi major hastaları karşılaştırıldığında, ortalama R2 değerinin kesim noktası 14,5 olarak belirlendiğinde, MRG ile demir birikimi ölçümünün pituitier yetmezlik gösteren talasemi hastalarını, pituitier yetmezlik göstermeyen talasemi hastalarından ayırt etmedeki duyarlılığı %71,4, özgüllüğü ise %80,8 olarak bulundu (ROC eğrisi Şekil 4.1.6'da gösterilmiştir). Ortalama T2 değerinin kesim noktası ise 69,2 olarak belirlendiğinde, MRG ile pituitier demir birikimi ölçümünün pituitier yetmezlik gösteren talasemi major hastalarını, pituitier yetmezlik göstermeyen talasemi major hastalarından ayırt etmedeki duyarlılığı %71,4, özgüllüğü ise %80,8 olarak bulundu (ROC eğrisi Şekil 4.1.7'de gösterilmiştir).



Şekil 4.1.6.: Pituitar bez ölçümlerinde ortalama R^2 değerinin, pituitar yetmezlik gösteren talasemi major hastalarını, pituitar yetmezlik göstermeyen talasemi major hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,67.

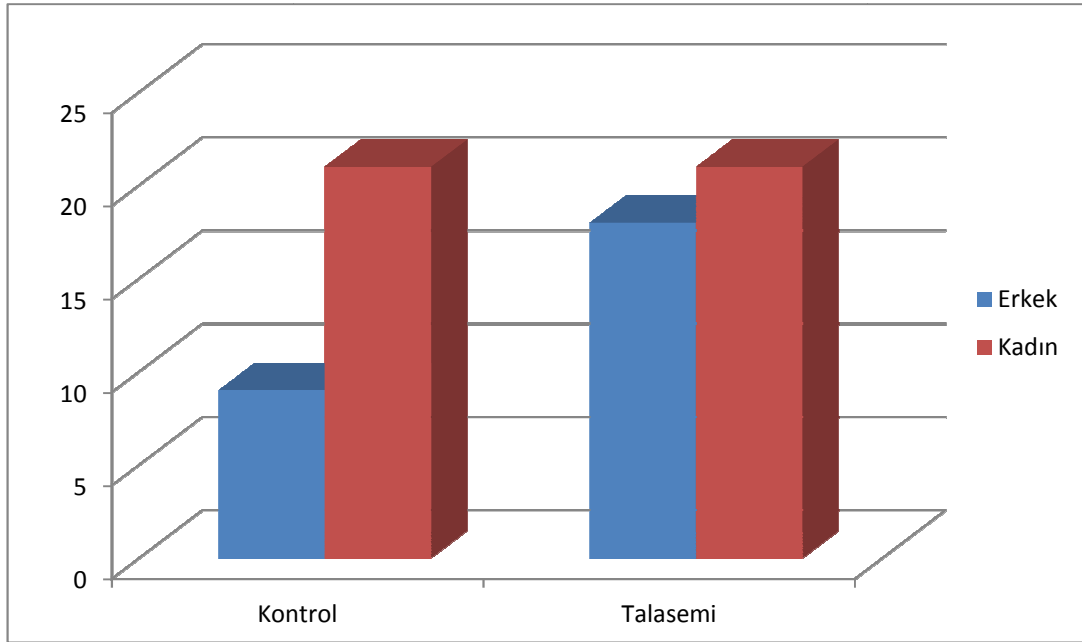


Şekil 4.1.7.: Pituitar bez ölçümlerinde ortalama T2 değerinin, pituitar yetmezlik gösteren talasemi mjör hastalarını, pituitar yetmezlik göstermeyen talasemi major hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,67.

Pituitar yetmezliği olan talasemi major hastalarının R2 ve T2 değerleri ile kan ferritin düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri R2 ve T2 için sırasıyla 0,836 ve 0,841).

4.2. Tiroid grubu

Kontrol grubunda 30, talasemi majör grubunda 41 hasta mevcut olup yaş ortalamaları sıra 38 ve 23 idi. Grupların cinsiyet dağılımları Şekil 4.2.1’de gösterilmiştir.



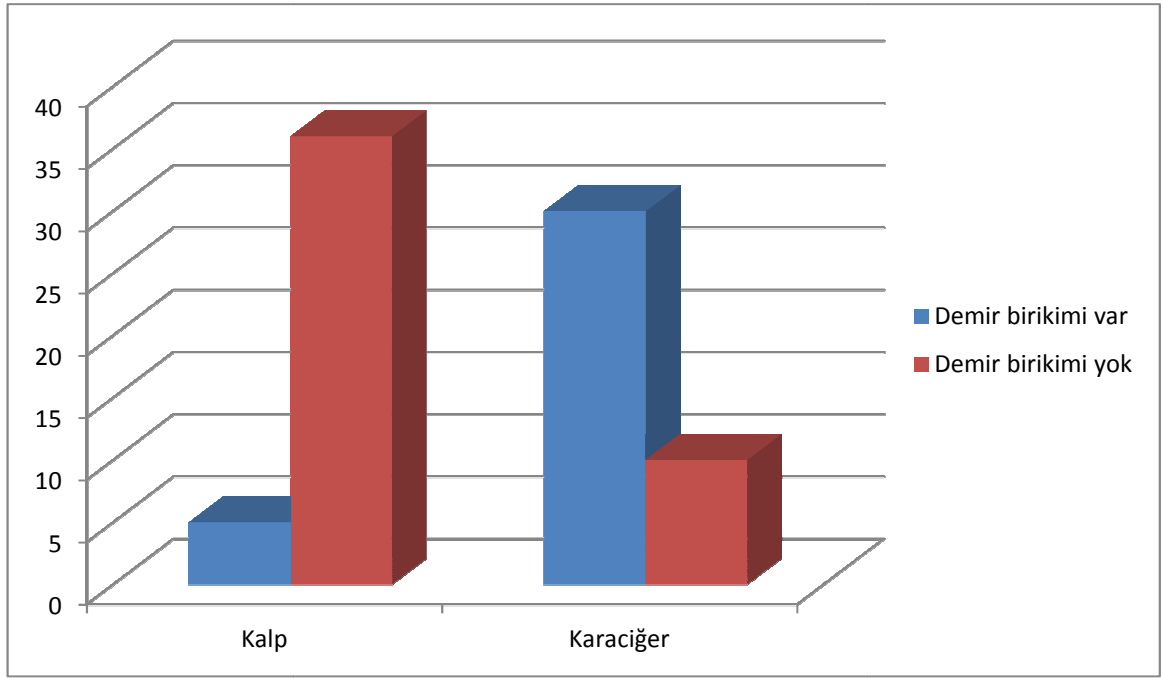
Şekil 4.2.1.: Tiroid kontrol ve talasemi majör gruplarının cinsiyet dağılımları.

Talasemi majör grubunda tiroid fonksiyon bozukluğu olan (hipotirodi) 14 hasta mevcuttu; diğer 27 hastada laboratuvar olarak hipotiroidi bulgusu gösterilemedi.

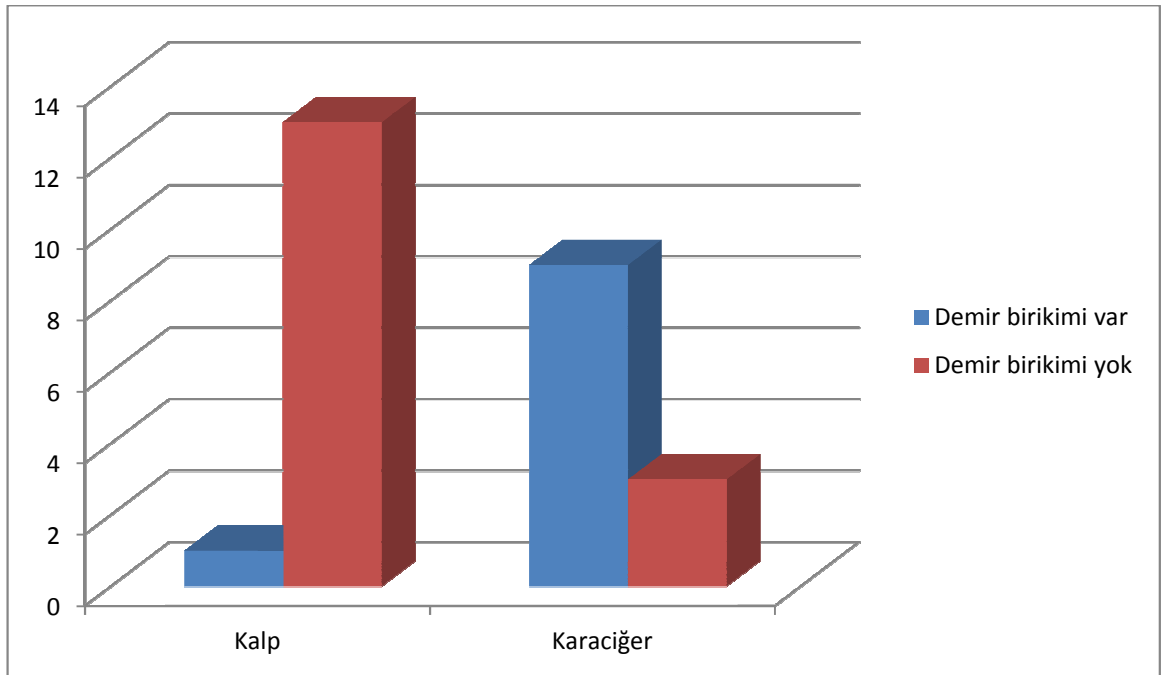
41 hastadan 5'inde kalpte (%12,2), 30'unda ise karaciğerde (%73,2), değişen şiddette demir birikimi mevcuttu (Şekil 4.2.2). Hipotiroidisi olan 14 hastadan 1'inde (%7,1) kalpte demir birikimi mevcut iken, 9'ında (%64,3) karaciğer demir birikimi mevcuttu (Şekil 4.2.3).

Hipotiroidisi olan ve olmayan şeklinde iki alt gruba ayrılmış talasemi majör hastalarında kalp demir birikim oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,645$); hipotiroidisi olmayan toplam 27 talasemi majör hastasının 4'ünde (%14,8) kalpte değişik şiddette demir birikimi mevcuttu.

Hipotiroidisi olan ve olmayan talasemi majör hastalarında karaciğer demir birikim oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,463$); hipotiroidisi olmayan toplam 27 talasemi majör hastasının 21'inde (%77,8) karaciğerde değişik şiddette demir birikimi mevcuttu.

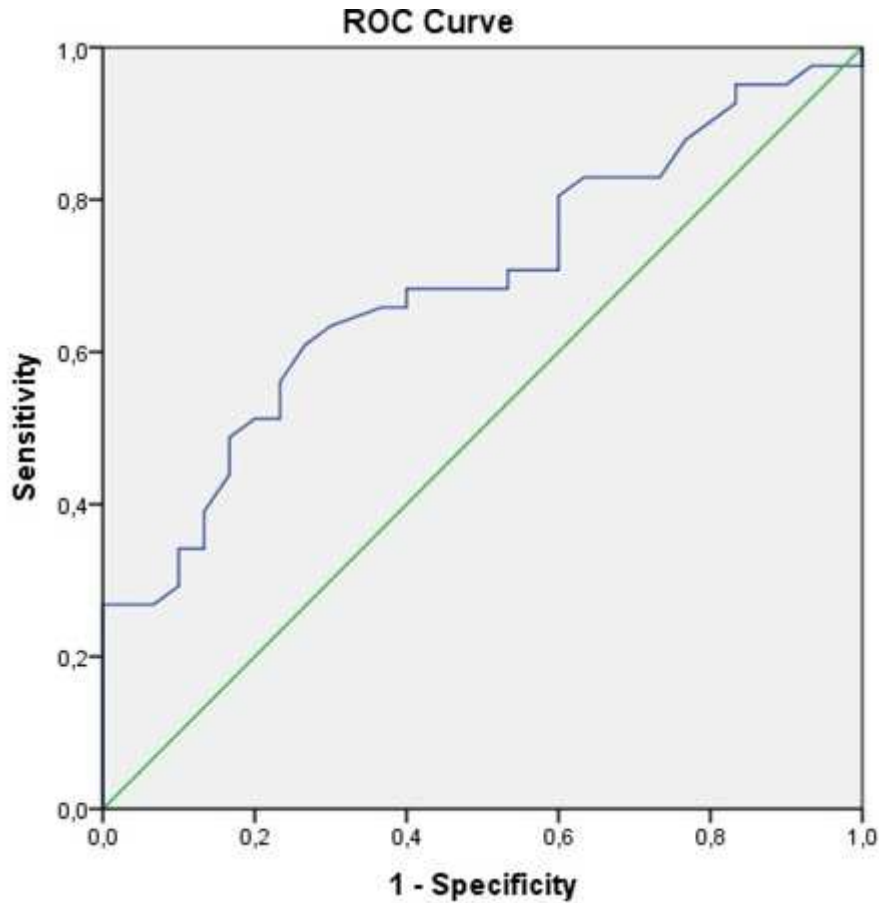


Şekil 4.2.2.: Tiroid grubu talasemi majör hastalarında kalp ve karaciğer demir birikimi dağılımı.

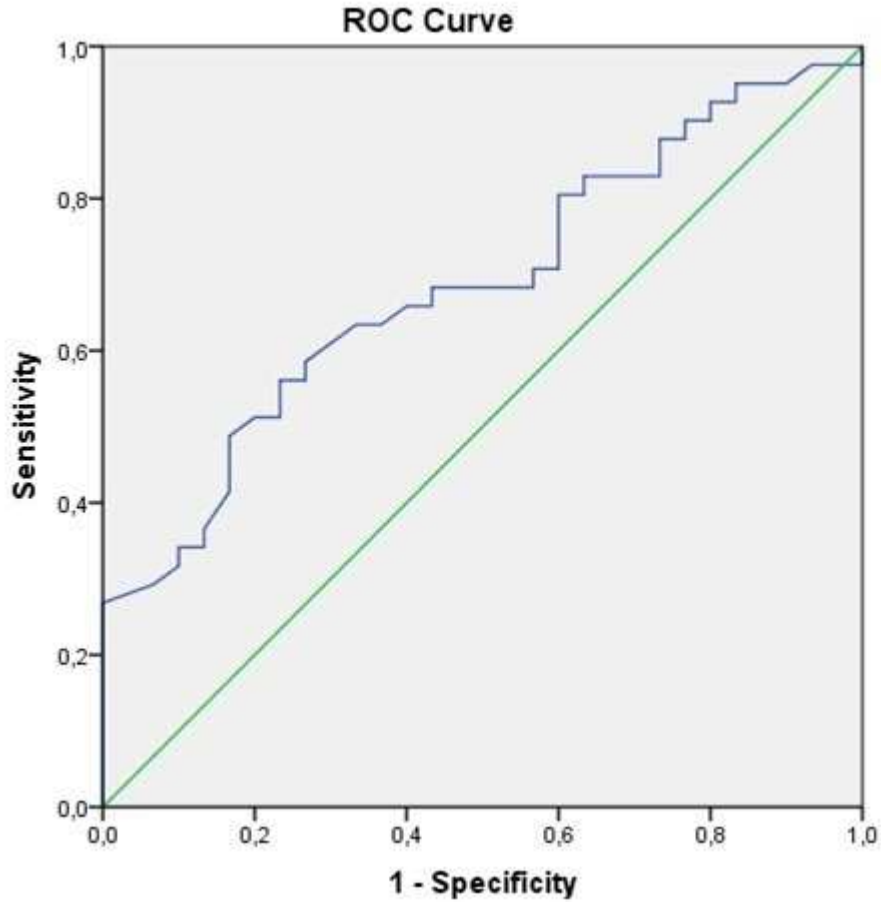


Şekil 4.2.3.: Hipotiroidisi olan talasemi majör hastalarında kalp ve karaciğer demir birikimi dağılımı.

Kontrol grubunun ortalama R2 değeri 14,5 ($\pm 1,7$), ortalama T2 değeri 69,9 ($\pm 8,4$) idi. Talasemi majör grubunun ortalama R2 değeri 16,5 ($\pm 3,3$) iken ortalama T2 değeri ise 62,9 ($\pm 12,2$) idi. Kontrol grubu ile talasemi major grubunun R2 ve T2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p değerleri R2 ve T2 için sırasıyla 0,007 ve 0,008 idi). Ortalama R2 değerinin kesim noktası 15,2 olarak belirlendiğinde, MRG ile tiroid demir birikimi ölçümünün talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt etmedeki duyarlılığı %61, özgüllüğü ise %73 olarak bulundu (ROC eğrisi Şekil 4.2.4'te gösterilmiştir). Ortalama T2 değerinin kesim noktası 66 olarak belirlendiğinde, MRG ile tiroid demir birikimi ölçümünün talasemi majör hastalarını normal bireylerden ayırt etmedeki duyarlılığı %61, özgüllüğü ise %73 olarak bulundu (ROC eğrisi Şekil 4.2.5'te gösterilmiştir).



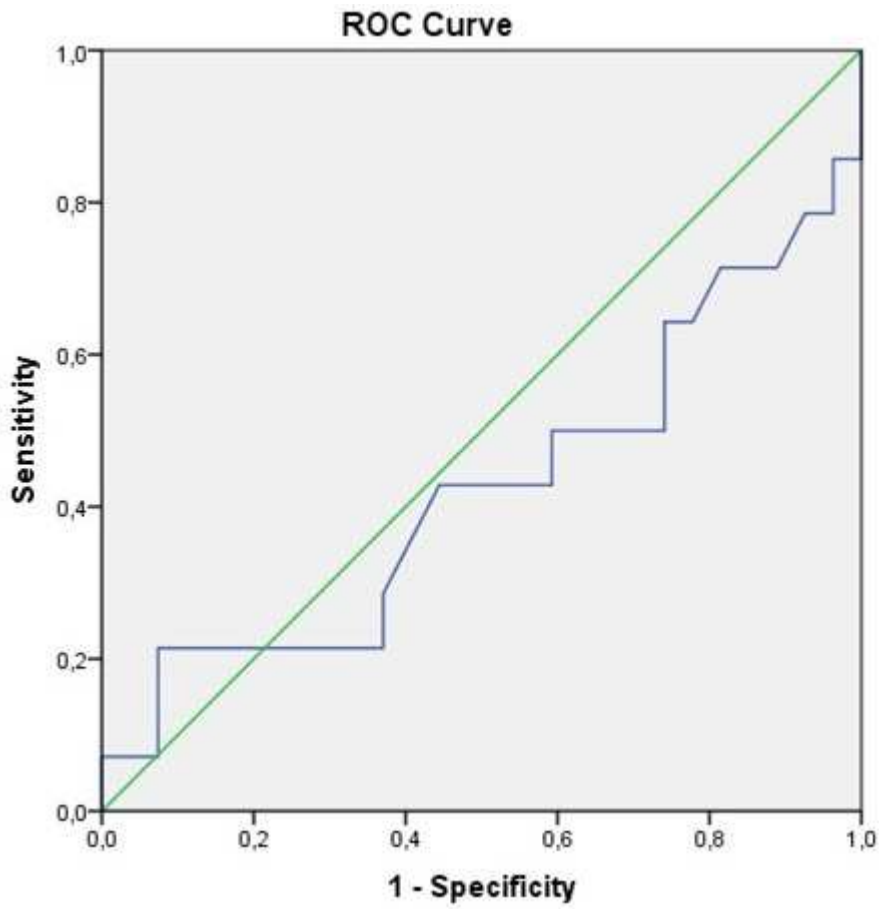
Şekil 4.2.4.: Tiroid ölçümlerinde ortalama R2 değerinin, talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,69.



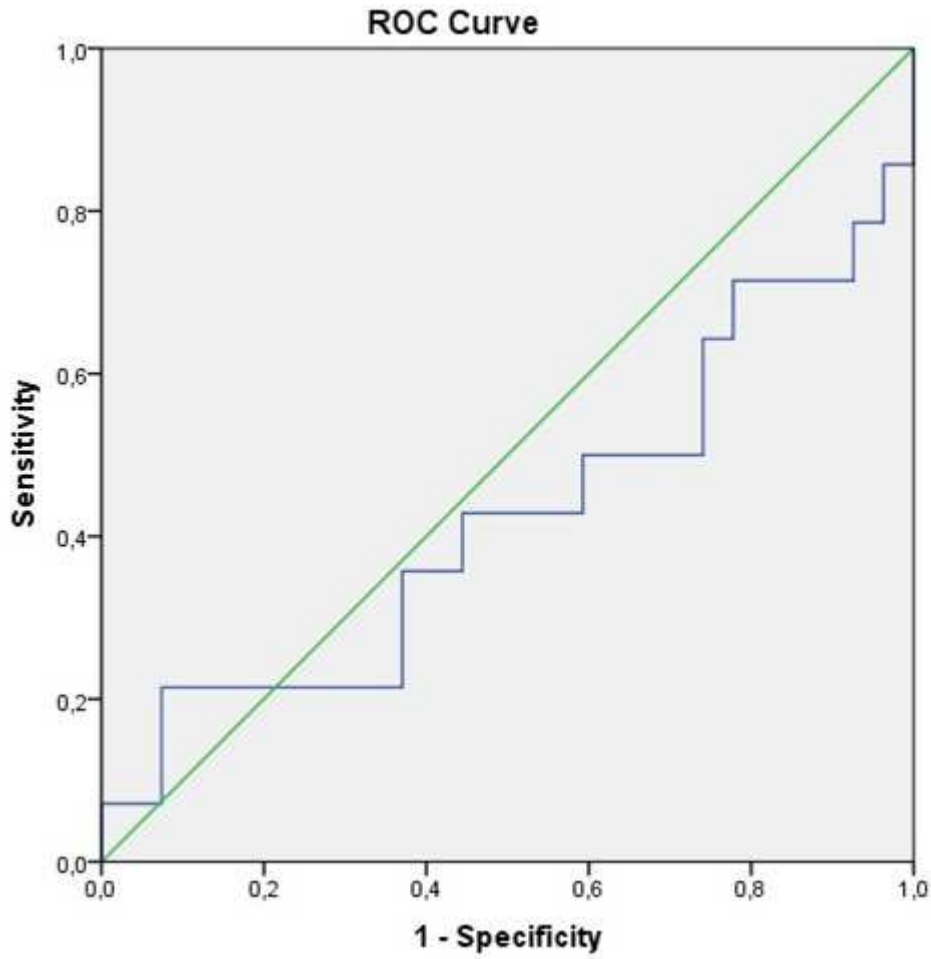
Şekil 4.2.5.: Tiroid ölçümlerinde ortalama T2 değerinin, talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,69.

Hipotiroidisi olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrılmış talasemi major hastaları incelendiğinde, ortalama R2 değerleri sırasıyla 16,1 ve 16,7 olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,438$). R2 değeri için kesim noktası 15,4 olarak belirlendiğinde, MRG ile tiroid demir birikimi ölçümünün hipotiroidisi olan talasemi hastalarını, hipotiroidisi olmayan talasemi majör hastalarından ayırt edebilmedeki duyarlılığı %43, özgüllüğü ise %41 olarak bulundu; oluşturan ROC eğrisi Şekil 4.2.6’da gösterilmiştir.

Hipotiroidisi olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrılmış talasemi major hastaları incelendiğinde, ortalama T2 değerleri sırasıyla 65,7 ve 61,5 olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,438$). T2 değeri için kesim noktası 65,1 olarak belirlendiğinde, MRG ile tiroid demir birikimi ölçümünün, hipotiroidisi olan talasemi major hastalarını, hipotiroidisi olmayan talasemi majör hastalarından ayırt edebilmedeki duyarlılığı %43, özgüllüğü ise %41 olarak bulundu; oluşturan ROC eğrisi Şekil 4.2.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2.6.: Tiroid ölçümlerinde ortalama R2 değerinin, hipotiroidisi olan talasemi hastalarını, hipotiroidisi olmayan talasemi major hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,42.

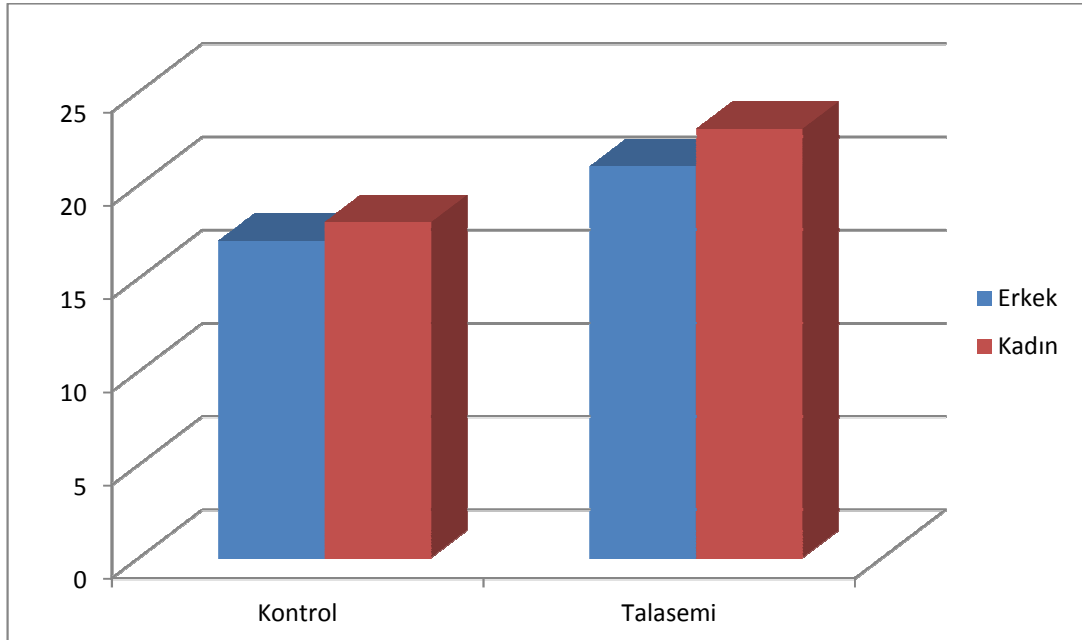


Şekil 4.2.7.: Tiroid ölçümlerinde ortalama T2 değerinin, hipotiroidisi olan talasemi hastalarını, hipotiroidisi olmayan talasemi major hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,42.

Hipotiroidisi olan ve olmayan talasemi major hastalarının R2 ve T2 değerleri ile kan ferritin düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hipotiroidisi olmayan talasemi major hastalarının R2 ve T2 değerleri ile ferritin arasındaki ilişki için p değerleri sırasıyla 0,293 ve 0,284'tür. Hipotiroidisi olan talasemi major hastalarının R2 ve T2 değerleri ile ferritin arasındaki ilişki için p değerleri her ikisi için de 0,375'tir.

4.3. Pankreas grubu

Kontrol grubunda 35, talasemi majör grubunda 44 hasta mevcut olup yaş ortalamaları sırasıyla 48 ve 22 idi. Grupların cinsiyet dağılımları Şekil 4.3.1’de gösterilmiştir.



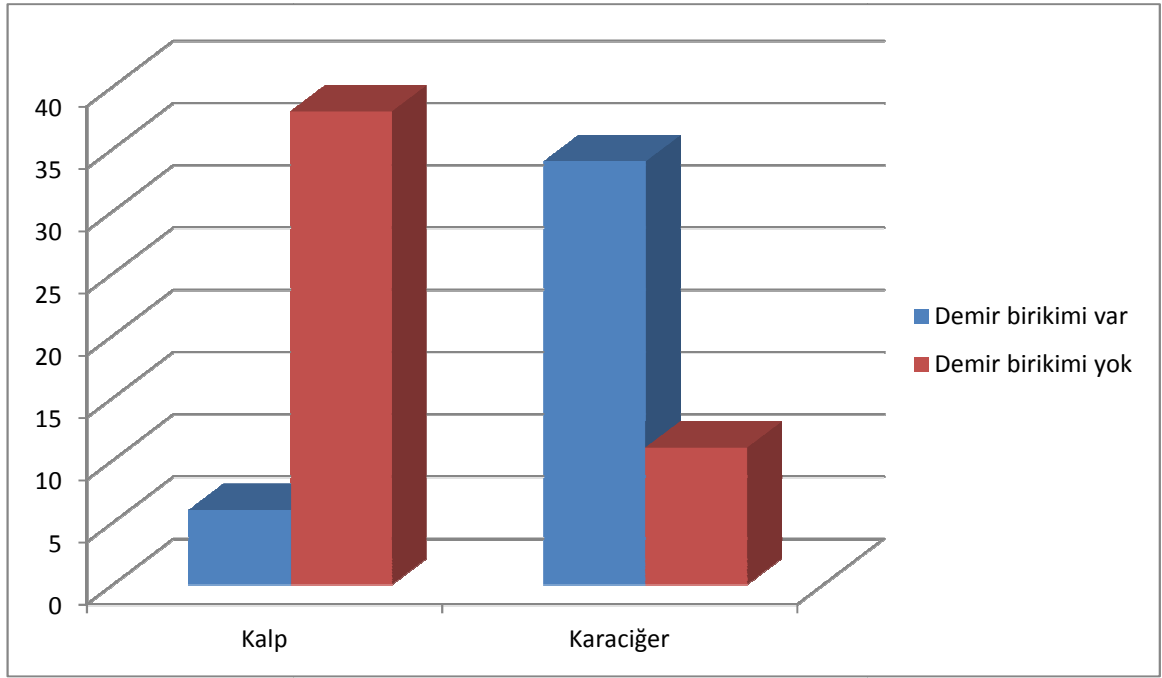
Şekil 4.3.1.: Pankreas kontrol ve talasemi gruplarının cinsiyet dağılımları.

Talasemi grubunda pankreas endokrin fonksiyon bozukluğu olan (diabetes mellitusu) 20 hasta mevcuttu; diğer 24 hastada laboratuvar olarak diabetes mellitus bulgusu gösterilemedi.

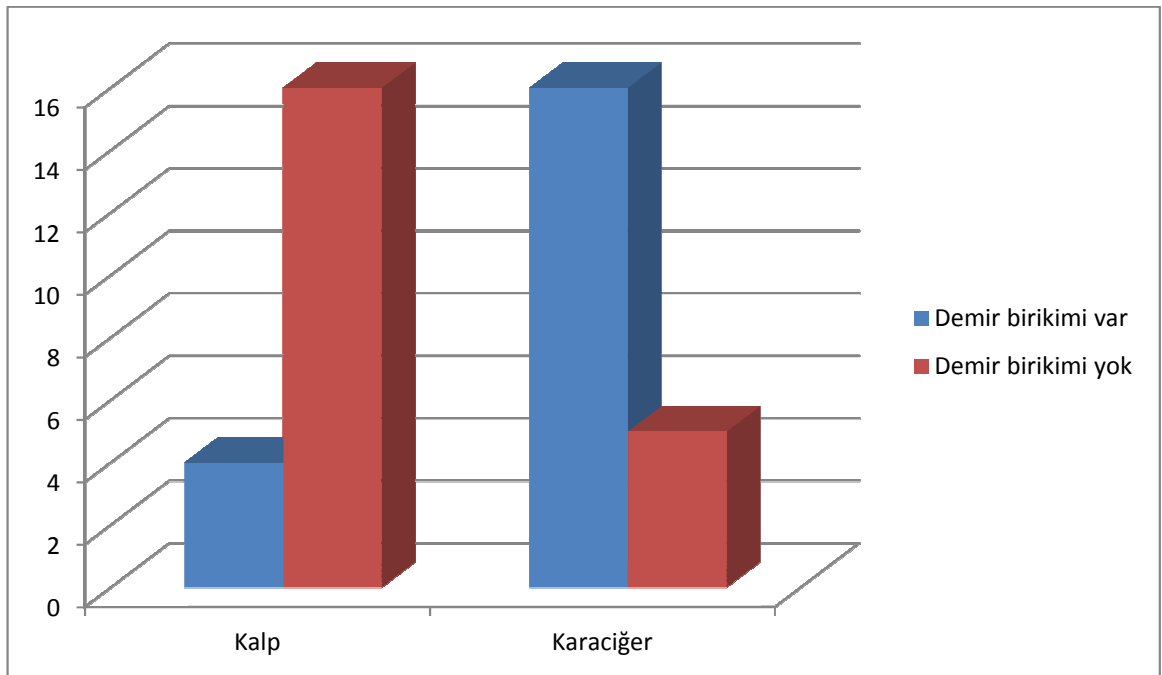
44 hastadan 6’sında kalpte (%13,6), 34’ünde ise karaciğerde (%77,3), değişen şiddette demir birikimi mevcuttu (Şekil 4.3.2). Diabetes mellitusu olan 20 talasemi majör hastasından 4’ünde (%20) kalpte demir birikimi mevcut iken, 16’sında (%80) karaciğer demir birikimi mevcuttu (Şekil 4.3.3).

Diabetes mellitusu olan ve olmayan şeklinde iki alt gruba ayrılmış talasemi majör hastalarında kalp demir birikim oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,387$); diabetes mellitusu olmayan toplam 24 talasemi majör hastasının 24’sinde (%8,3) kalpte değişik şiddette demir birikimi mevcuttu.

Diabetes mellitusu olan ve olmayan talasemi majör hastalarında karaciğer demir birikim oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,734$); Diabetes mellitusu olmayan toplam 24 talasemi majör hastasının 18’inde (%75) karaciğerde değişik şiddette demir birikimi mevcuttu.

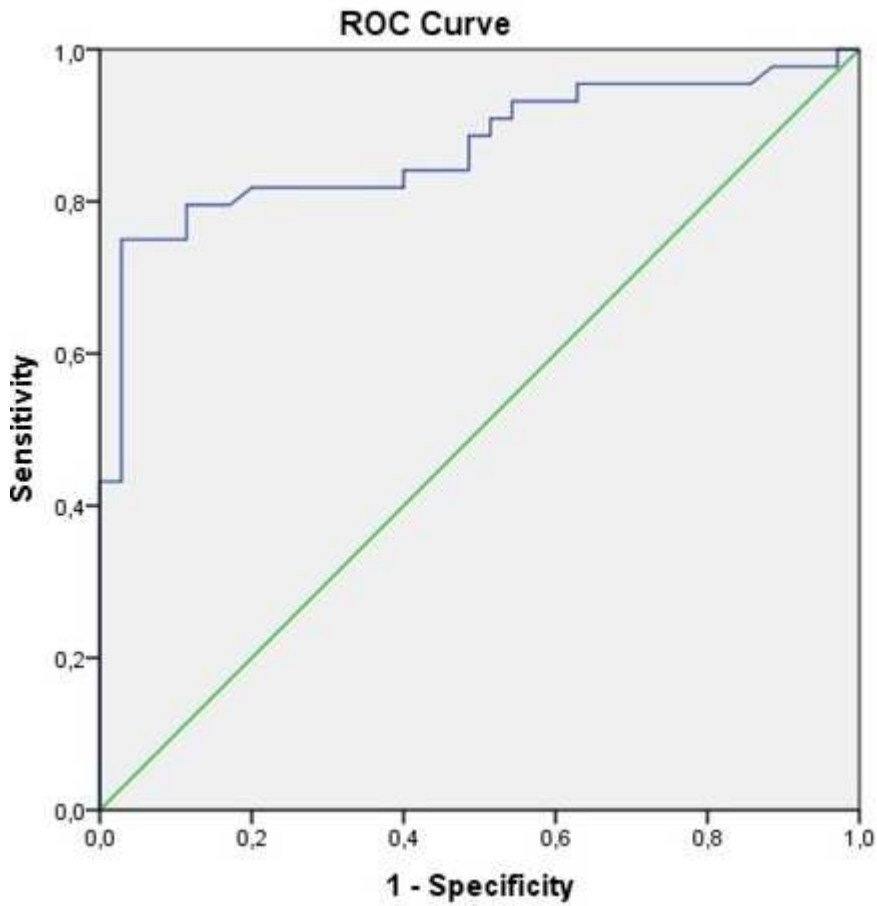


Şekil 4.3.2.: Pankreas grubu talasemi majör hastalarında kalp ve karaciğer demir birikimi dağılımı.

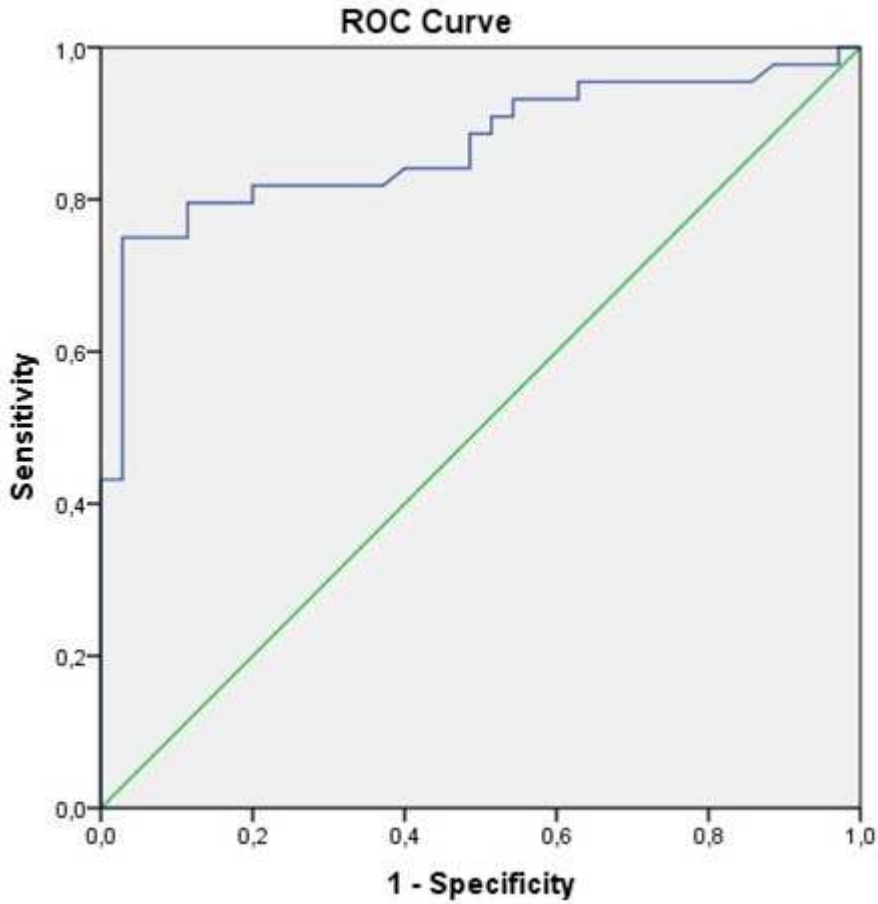


Şekil 4.3.3.: Diabetes mellitusu olan talasemi majör hastalarında kalp ve karaciğer demir birikimi dağılımı.

Kontrol grubunun ortalama $R2^*$ değeri $31,2 (\pm 12,1)$, ortalama $T2^*$ değeri $35,3 (\pm 9,9)$ idi. Talasemi majör grubunun ortalama $R2^*$ değeri $123,5 (\pm 120,3)$ iken ortalama $T2^*$ değeri ise $16,3 (\pm 12,6)$ idi. Kontrol grubu ile talasemi majör grubunun $R2^*$ ve $T2^*$ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). Ortalama $R2^*$ değerinin kesim noktası 34,3 olarak belirlendiğinde, MRG ile pankreas demir birikimi ölçümünün talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt etmedeki duyarlılığı %81,8, özgüllüğü ise %80 olarak bulundu (ROC eğrisi Şekil 4.3.4'te gösterilmiştir). Ortalama $T2^*$ değerinin kesim noktası 29,1 olarak belirlendiğinde, MRG ile pankreas demir birikimi ölçümünün talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt etmedeki duyarlılığı %81,8 iken özgüllüğü ise %80 olarak bulundu (ROC eğrisi Şekil 4.3.5'te gösterilmiştir).



Şekil 4.3.4.: Pankreas ölçümlerinde ortalama $R2^*$ değerinin, talasemi majör hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,87.

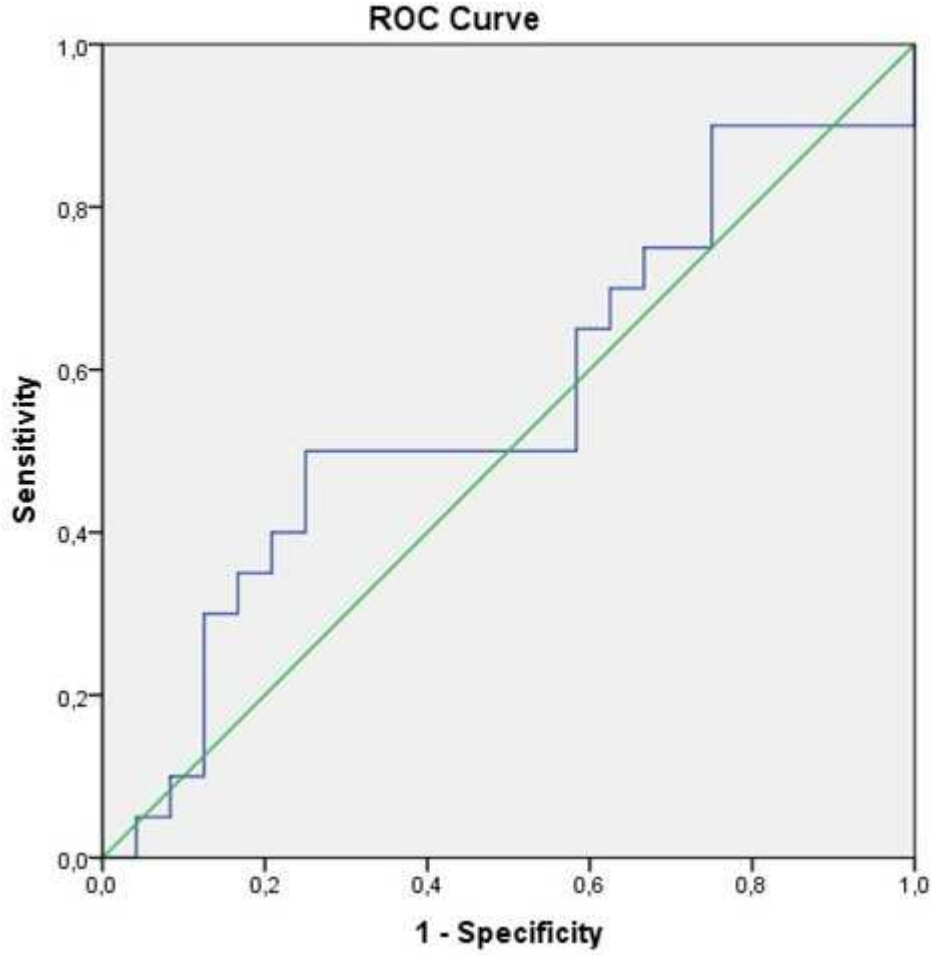


Şekil 4.3.5.: Pankreas ölçümlerinde ortalama $R2^*$ değerinin, talasemi major hastalarını normal bireylerden ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,87.

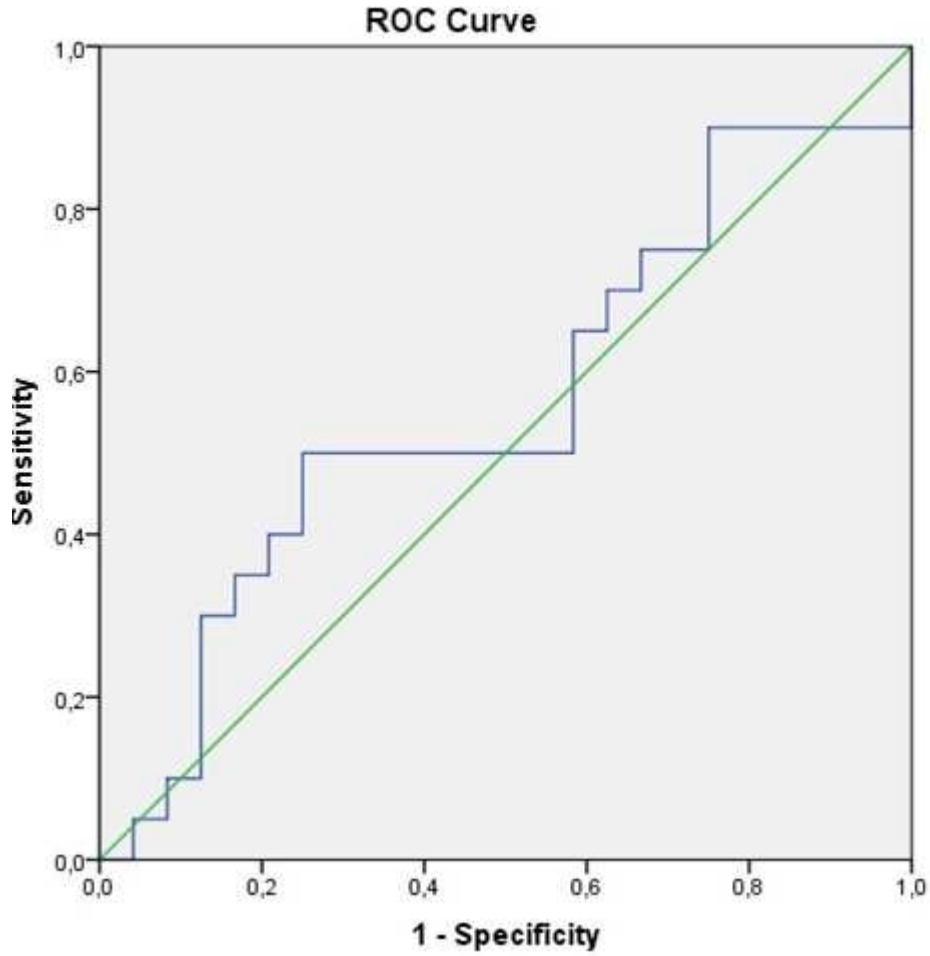
Diabetes mellitusu olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrılmış talasemi hastaları incelendiğinde, ortalama $R2^*$ değerleri sırasıyla 131,2 ve 117,7 olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,268$). $R2^*$ değeri kesim noktası 60,4 olarak belirlendiğinde, MRG ile pankreas demir birikimi ölçümünün diabetes mellitusu olan talasemi major hastalarını, diabetes mellitusu olmayan talasemi major hastalarından ayırt edebilmedeki duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %61,7'dir; oluşturan ROC eğrisi Şekil 4.3.6'da gösterilmiştir.

Diabetes mellitusu olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrılmış talasemi hastaları incelendiğinde, ortalama $T2^*$ değerleri sırasıyla 15,4 ve 17,1 olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,268$). $T2^*$ değeri kesim noktası 16,6 olarak belirlendiğinde, MRG ile pankreas demir birikimi ölçümünün diabetes mellitusu olan talasemi

major hastalarını, diabetes mellitusu olmayan talasemi major hastalarından ayırt edebilmedeki duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %61,7'dir; oluşturan ROC eğrisi Şekil 4.3.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3.6.: Pankreas ölçümlerinde ortalama $R2^*$ değerinin, diabetes mellitusu olan talasemi hastalarını, diabetes mellitusu olmayan talasemi hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,56.



Şekil 4.3.7.: Pankreas ölçümlerinde ortalama $T2^*$ değerinin, diabetes mellitusu olan talasemi hastalarını, diabetes mellitusu olmayan talasemi hastalarından ayırt edebilme etkinliğini gösteren ROC eğrisi. AUC: 0,56.

Diabetes mellitusu olan ve olmayan talasemi hastalarının $R2^*$ ve $T2^*$ değerleri ile kan ferritin düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Diabetes mellitus olmayan talasemi hastalarının $R2^*$ ve $T2^*$ değerleri ile ferritin arasındaki ilişki için p değerleri her ikisi için de 0,455'tir. Diabetes mellitus olan talasemi hastalarının $R2^*$ ve $T2^*$ değerleri ile ferritin arasındaki ilişki için p değerleri sırasıyla 0,107 ve 0,097'dir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, tiroid, pituiter bez ve pankreasın normal R2/T2 ve R2*/T2* değerlerinin belirlenmesini takiben, beta talasemi major hastalarında bu endokrin organların R2/T2 ve R2*/T2* değerlerinin dağılımının belirlenmesi ve demir birikimiyle ilişkili patolojik R2/T2 ve R2*/T2* değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Beta talasemi major hastalarında demir birikimi, tekrarlayan kan transfüzyonları sonucu oluşan önemli bir komplikasyondur. Aşırı demir, çeşitli organlarda birikir ve bu organlara zarar verir. Ferritin, şelasyon tedavisinin monitorizasyonu için uzun süredir kullanılan klinik bir endikatördür. Fakat, ferritin ve hemosiderin, intraselüler demir depo proteinleri olup konsantrasyonları farklı dokularda değişkenlik göstermektedir (83, 111). Dolayısıyla, incelenmek istenen spesifik doku bazında demir içeriğini gösterebilecek bir yöntem ihtiyacı vardır. Son yıllarda MRG, bu amaca hizmet etmektedir.

GRE sekanslar, demir birikimine daha hassas olup demir birikimi olan dokulardaki sinyal azalmasını daha belirgin bir şekilde gösterir (112, 113). Bu durum büyük olasılıkla, SE sekanslarla elde olunan görüntülerdeki alan inhomojenitesinden kaynaklanan sinyal kaybını geri çeviren 180 derecelik refoküse edici pulsun, GRE sekanslarda olmayışından kaynaklanmaktadır (114, 115). GRE görüntüler, demir birikimine bağlı sinyal azalmasına daha hassas olmakla birlikte, kafa tabanı görüntülemesinde bazı önemli teknik kısıtlılıklar yaratabilir; örneğin, sella tursikanın alt yüzünden kaynaklanan kemik artefakt ya da komşuluğundaki hava ile dolu sfenoid sinüsten kaynaklanan artefakt gibi (116). Wynie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olduğu gibi (117), biz de çalışmamızda pituiter bez görüntülemesinde, incelediğimiz doku boyutunun da oldukça küçük olması nedeniyle, oluşacak hassasiyet artefaktlarını önlemek için, GRE sekanslar yerine SE sekansları tercih ettik. Benzer şekilde, tiroid görüntülemesinde de komşuluğundaki trakeadaki havadan kaynaklanabilecek artefaktların önüne geçmek için SE sekansları kullandık. Pankreas görüntülemesi için ise, solunum hareket artefaktlarından etkilenen bir anatomik bölgede yer aldığı için, tek nefeste elde edilebilen kısa çekim süresi nedeniyle GRE sekansları tercih ettik.

Primer ya da sekonder hemakromatozisi olan hastaların adenohipofiz parankiminde yüksek konsantrasyonda demir birikimi olduğu histolojik olarak gösterilmiştir. Bu demir sitoplazmada, kısmen lizozomlara bağlı şekilde, ferritin ve hemosiderin yığınları şeklinde bulunur (83). Demir içeren kristal şeklindeki bu depo proteinleri, manyetik bir alana maruz kaldıklarında, süperparamanyetik madde gibi davranır (118). Süperparamanyetik maddeler,

manyetik alan boyunca diffüz bir şekilde, su moleküllerinin T2 relaksasyon zamanında kısalmadan sorumlu olan manyetik alan inhomojenitelerine neden olur (118). T1 relaksasyon zamanı etkilenmez. T2 relaksasyon zamanındaki kısalma, demir birikimine neden olan bir hastalığa sahip kişilerin dokularındaki T2 sinyal azalmasını açıklar (112, 119-121).

Pituiter bezin özellikle ön lobu toksik etkilere daha duyarlıdır. Demirin ilerleyici ve toksik birikiminin ön lobdaki gonadotropin salgılayıcı hücrelere zarar verdiği, pituiter disfonksiyona ve sonuç olarak da hipogonadizme yol açtığı düşünülmektedir (121). Noetzli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, talasemi major hastalarının %25'inde hayatın ilk on yılında ciddi pituiter demir birikimi olduğu gösterilmiş ve pituiter bezde demir birikimine yönelik başlangıç görüntülemenin 7 yaşında yapılması önerilmiştir (122). Çünkü, pituiter demir birikimi erken dönemde saptandığı takdirde ve uygun tedavi uygulandığında, dokunun geri dönüşümsüz hasarının önlenmesi mümkün görünmektedir (65, 123-125).

Çalışmamızda, kontrol grubundaki kişiler ile talasemi major hastalarının pituiter R2/T2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Ancak, benzer şekilde organize edilmiş daha önceki bir çalışmada, normal populasyonda da yaşla birlikte pituiter bez R2 değerinin arttığı belirtilmiştir (78). Bizim çalışmamızda iki grup arası R2/T2 farkı mevcut olmakla birlikte, bu iki grubun yaş dağılımları benzer değildi; talasemi major grubu hastaların yaş ortalaması daha küçüktü. Yaş dağılımları benzer olduğu takdirde, bu iki grup arasındaki MRG ölçümleri farklılığı daha bariz hale gelebilir. Çalışmamızda normal kişiler ve talasemi major hastaları arasında yapılan karşılaştırma sonucu elde edilen kesim noktaları ile ($R2=9,7$, $T2=103,8$), MRG ile pituiter demir birikimi ölçümünün talasemi major hastalarını normal kişilerden ayırt etme konusundaki duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %87,5 olarak bulundu. Bu da, MRG'nin bu konuda oldukça etkin bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, çalışmamızdan elde edilen pituiter R2 değerleri daha önceki çalışmalarla da paralellik göstermektedir (78, 86, 122).

Sparacia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (113), beta talasemi major hastaları ile normal sağlıklı kişiler karşılaştırılmış olup pituiter ölçümlerde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır; ancak bu çalışma 0,5 T cihazla elde olunmuştur. Biliyoruz ki manyetik alanın gücü arttıkça, T2 relaksasyon fenomeni daha bariz hale gelmektedir (118, 126-128). Ayrıca, güçlü manyetik alanda sinyal-gürültü oranı arttığından, T2 relaksasyon değerlendirmesi daha kesin olarak yapılabilir (129).

Bizim çalışmamızda pituiter yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında R2/T2 değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi. Bu durum, hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir. Daha önceki çalışmalarda, pituiter yetmezliği olan

talasemi major hastalarında R2 değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (78, 117). Daha geniş hasta grubu ile literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmesi muhtemeldir.

Hepatik demir birikimi tüm vücut demir yükünün bir göstergesi olarak kullanılsa da, Argyropoulou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da, pituiter demir birikimi ile karaciğer demir birikimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar, demirin karaciğer ve pituiter bezdeki farklı mekanizmaları ile açıklanabilir. Pituiter hücrelerin içine demir geçişi tek bir şekilde olur ki o da transferrin reseptörleri aracılığıyla; gonadotropin salgılayan hücrelerde immunopozitif transferring reseptör ekspresyonu varlığı kanıtlanmıştır (130, 131). Buna bağlı olarak da pituiter hücreler içinde gonadotrop salgılayan hücreler öncelikli olarak etkilenir. Diğer taraftan, hepatositler, demir geçişi için, tek bir yol içermez; transferrin reseptörlerinin yanı sıra, transferrin reseptöründen bağımsız yollar da içerirler (132). Dolayısıyla, pituiter demir birikiminin, karaciğer demir birikim düzeyi ile korele olduğu varsayılarak takip edilmemesi daha doğru olacaktır.

Wood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, pituiter R2 değeri ile kardiyak ve pankreatik demir birikiminin ilişkisine bakılmıştır; pituiter R2 değerinin kardiyak demir birikimi ile korele olmadığı, ancak pankreatik demir birikimi ile korele olduğu sonucuna varılmıştır (78). Biz de çalışmamızda kalp ve karaciğer demir birikimi ile talasemi major hastalarını karşılaştırdık. Pituiter yetmezliği olmayan hastaların hiçbirinde kardiyak demir birikimi saptanmamış olup yetmezlik gösteren hastalardan 4'ünde kardiyak demir birikimi mevcuttu. Yetmezliği olan grupla yetmezlik olmayan grup arasında, kardiyak demir birikimi açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Ancak, karaciğer demir birikimi varlığı açısından, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Wood ve arkadaşlarının bulgularından farklı olarak bizim çalışmamız kardiyak demir birikimi olmasının pituiter patolojik demir birikimini ön görmede kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini göstermektedir ve karaciğer demir birikimiyle pituiter demir birikimi arasında korelasyon olmadığını göstermektedir.

Önceki çalışmalarda, serum ferritin düzeyi ile pituiter T2 değerinin korele olduğu yani ferritin düzeyi arttıkça doku T2 değerinin azaldığı saptanmıştır (122, 133). Bizim çalışmamızda böyle bir korelasyon saptanmadı. Ancak, daha önce de belirtildiği gibi serum ferritin düzeyi birçok başka etkenden etkilenebilen intraselüler bir demir depo şeklidir ve esasen demir birikimi hakkında dokuya spesifik bir fikir vermez.

Literatürde pituiter bez R2/T2 değerlerinin yanı sıra bezin yüksekliği de ölçülmüş ve yaş grupları, cinsiyet ve hormonal yetmezlik durumlarına göre ilişkilerine bakılmıştır (78,

122, 131). Bu çalışmada ise sadece pituitar bez R2/T2 değerleri çalışıldı. Daha sonraki çalışmalarda bezin yüksekliği de ölçümlere dahil edilebilir.

Çalışmamızda, kontrol grubu ile beta talasemi major grubu pankreas R2*/T2* değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Belirlenen kesim noktalarına göre (R2*=34,3, T2*=29,1), MRG tetkikinin duyarlılığı %81,8, özgüllüğü ise %80 olarak bulundu. Daha önceki çalışmalarda belirtildiği üzere (101, 134), patolojik eşik T2* değeri 20-23 kabul edildiğinde, bizim çalışmamız için tetkikin duyarlılığı %75-77'ye düşerken, özgüllüğü %89-97'ye çıkmaktaydı.

Angelopoulos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, normoglisemik olanlar da dahil olmak üzere tüm talasemi majör hastalarında, hem insülin sekresyon kapasitesinin hem de insülin duyarlılığının bozulmuş olduğunu gösterilmiştir (135). Biz de çalışmamızda, sadece AKŞ'i diabetle uyumlu olanları değil, aynı zamanda açlık insülin düzeyleri anormal olan hastaları da diabet grubuna dahil ettik.

Literatürdeki bazı çalışmalarda, diabetik olan ve olmayan talasemi major hastaları arasında T2* farkı olduğu gösterilmiştir (64, 136, 137). Ancak bizim çalışmamızda, diabeti olan ve olmayan talasemi major hastalarının R2*/T2* değerleri karşılaştırıldığında, iki grup arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda pankreas incelemesine dahil olan toplam 44 hastanın 20 'si diabetikti, kalan 24'ü ise normal kabul edildi. Ancak, bizim çalışmamızda diabet tanısı için sadece AKŞ ve açlık insülin düzeyleri çalışıldı. Yukarıda bahsedilen çalışmalar ve bizim çalışmamızda hasta sayıları benzer olmakla birlikte, diğer çalışmalarda, diabet grubu içine bariz diabetes mellitusu olanların yanı sıra, bozulmuş glukoz toleransı olanlar da dahil edilmiştir; glukoz intoleransı tanısı için bu çalışmalarda, OGTT de çalışılmıştır. Bizim çalışma sonuçlarımızla olan uyumsuzluk, bu farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, literatürdeki bazı çalışmalarda da bizim çalışmamızdakine benzer şekilde diabetik ve nondiabetik talasemi major hastaları arasında T2* değerleri için anlamlı farklılık saptanmamıştır; bunun sorumlusu olarak, diabetin sadece demir birikimine bağlı değil, aynı zamanda, MRG sinyal değişikliği şeklinde yansımayan, genetik predispozan faktörler ve immun sebepler sonucu ortaya çıkabiliyor olması gösterilmiştir (138, 139).

Çalışmamızda serum ferritin düzeyi pankreas demir birikimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı; bu sonuç daha önceki çalışmalarla uyumluydu (64, 65, 101, 136, 137). Pankreasla serum ferritin düzeyi arasında ilişki olmaması, pankreas T2* değerinin sadece

parankimal siderozise değil, aynı zamanda parankimal yağ infiltrasyonu düzeyine de bağlı oluşu ile açıklanabilir (136).

Wying-Yan Au ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, talasemi hastalarının diabetik durumlarını ön görme konusunda, pankreatik hacmin, T2* değerinden daha iyi bilgi verdiği belirtilmiştir (101). Ayrıca, diğer bir çalışmada da pankreatik yağ replasmanının diabetik durumu öngörebildiği belirtilmiştir (64). Ancak, Argyropoulou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, T2 relaksasyon zamanının, erişkin grupta, daha genç yaştaki gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuş (136). Ayrıca, pankreatik demir birikimi yaşla birlikte artmakla birlikte, demir birikiminin neden olduğu hücre ölümü sonucu yağ infiltrasyonu da yaşla birlikte artar (64, 102). Pankreatik hasar, beta hücrelerindeki geri dönüşümsüz ve kümülatif bir yıkımı gösterir ve etyolojiden bağımsız olarak, pankreatik atrofi tüm diabetik hastalarda görülen ortak bir bulgudur (140). Dolayısıyla, pankreas hacmi ve yağ replasmanı pankreatik hemosiderozu ön görmede, tamamen güvenilir bir parametre olarak düşünülemez. Biz bu çalışmamızda, talasemi major hastalarında, pankreas hacmi ve yağ infiltrasyonu açısından değerlendirme yapmadık.

Daha önceki çalışmalarla (64, 101, 103, 141) uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da pankreas R2* değerleri ile karaciğer demir birikimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak, Wing-Yan Au ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kardiyak demir birikimi ile pankreas demir birikiminin de korele olduğu sonucuna varılmıştır ve bunun muhtemelen her iki organda mevcut L-tipi kalsiyum demir kanallarında bağlı olduğu öne sürülmüştür (101). Bizim çalışmamızda ise pankreas R2* değerleri ile kardiyak demir birikimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kalp ve pankreas arasındaki olası bir ilişkinin gösterilmesi klinik açıdan faydalı olabilir; birinde gösterilebilen demir birikimi varlığı diğeri hakkında da fikir verir ve şelasyon tedavisinin planlanmasında yol gösterici olabilir.

Literatürde tiroid bezinde demir birikiminin MRG ile değerlendirilmesi üzerine belli başlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu anlamda bizim çalışmamız literatüre katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda, kontrol grubu ile talasemi majör grubu hastalarında tiroid bezine ait R2/T2 değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. R2 ve T2 için belirlenen kesim noktalarına göre (R2=15,2 ve T2=65,4) elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla, %61 ve %73 ile %56 ve %77 idi. Elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri, pituiter bez ve pankreasta olduğu kadar yüksek değerler değildi.

Çalışmamızda talasemi gruplarının yaş ortalamaları şu şekildeydi; pituiter bez 22, tiroid 23 ve pankreas 22. Grupların yaş ortalamaları hemen hemen aynı olmakla birlikte, pituiter bez ve pankreas gruplarında, talasemi majör hastaları ile kontrol grubu normal bireyler arasında, $R2-R2^*/T2-T2^*$ değerleri arasında daha bariz bir farklılık varken, tiroid grubunda bu farklılığın daha az olduğu görülmektedir. Bu durum bize, tiroidal demir birikiminin, incelenen diğer endokrin organlara göre daha ileri yaşta oluştuğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada, hipotiroidisi olan ve olmayan talasemi majör hastaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum hasta sayısı yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Tiroid $R2/T2$ değerleri ile karaciğer ve kalp demir birikimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Daha önceki çalışmalarda (142-144), hipotiroidisi olan talasemi majör hastaları ile serum ferritin düzeyleri arasında her hangi bir korelasyon saptanmamıştır; ayrıca, Pirinçcioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (144) bu durumun, endokrin bezlerde hipoksinin neden olduğu hasarın, demir birikimine bağlı hasardan daha bariz olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulguyu destekler tarzda, tiroid $R2/T2$ değerleri ile serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bizim sonuçlarımız önceki çalışmaları destekler nitelikte olmakla birlikte, hasta sayımızın yetersiz olabileceği ve daha geniş çalışma grubu ile farklı sonuçlar elde edilebileceği akılda tutulmalıdır. Ancak yine de, bu sonuçlardan yola çıkarak, serum ferritin düzeyinin, hipotiroidizm değerlendirmesinde uygun bir marker olmadığı söylenebilir. Bu durumda tiroid demir birikiminin değerlendirilmesi için en uygun yöntem MRG gibi görünmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Çalışmamızda endokrin organlarda demir birikimini göstermek için altın standart teknik olan doku tanısı kullanılmadı. Ancak, klinik uygulamalarda da endokrin organlardan biopsi ile demir birikimi değerlendirmesi yapılmamaktadır.

Çalışmamızda, endokrin organlar arası ilişkiye, yani pituiter, tiroidal ve pankreatik demir birikimi arasındaki ilişkiye bakılmadı. Çünkü, bu çalışmanın amacı bu organ gruplarında normal ve patolojik eşik değerlerinin belirlenmesiydi. Dolayısıyla, çalışma gruplarımızı sadece, daha önceden patolojik eşik değerleri iyi bilinen kardiyak ve karaciğer demir birikim düzeyleri ile karşılaştırdık. Bundan sonraki çalışmalarda, endokrin organlar arası demir birikimi ilişkisine de bakılabilir.

Dalağın, nontoksik demir deposu görevi yaptığı ve böylece, vücudun kalan kısmını, demirin toksik etkilerinden koruduğu belirtilmiştir. Ayrıca, splenektomi yapılan talasemi majör hastalarında, ekstrahepatik demir tamponlama kapasitesinin azalması sebebiyle, pankreas demir birikiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir (145). Çalışmamızda, talasemi majör hastaları splenektomi olan ve olmayan şeklinde sınıflanıp incelenmedi. Ancak bu açıdan da değerlendirilmesi faydalı olabilir. Çünkü, splenektomi yapılan hastalarda pankreatik siderozis sürecinin hızlanması olasılığı sebebiyle, bu hastaların diğerlerine göre daha yakın takip edilmesi gerekliliği doğabilir.

6. SONUÇ

1. Tiroid, pituiter bez ve pankreas gruplarında normal olgular ve talasemi majör grubu arasında $R2/R2^*$ ve $T2/T2^*$ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.
2. Tiroid, pituiter bez ve pankreas gruplarında, ilgili organda yetmezlik gösteren ve göstermeyen talasemi majör hastalarının $R2/R2^*$ ve $T2/T2^*$ değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
3. Tiroid, pituiter bez ve pankreasta yetmezlik gösteren grupların $R2/R2^*$ ve $T2/T2^*$ değerleri ile serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
4. Pituiter bezde yetmezlik ile kardiyak demir birikimi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Tiroid ve pankreasta yetmezlik ile kardiyak ya da karaciğer demir birikimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatric radiology*. 2007;37(12):1191-200; quiz 308-9.
2. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1054:373-8.
3. Gabutti V, Piga A, Sacchetti L, Sandri A, Biginelli M, Saracco P, et al. Quality of life and life expectancy in thalassemic patients with complications. *Progress in clinical and biological research*. 1989;309:35-41.
4. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004;363(9406):357-62.
5. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European heart journal*. 2001;22(23):2171-9.
6. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*. 2002;360(9332):516-20.
7. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105(2):855-61.
8. Bacon BR, Britton RS. The pathology of hepatic iron overload: a free radical--mediated process? *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1990;11(1):127-37.
9. Durante W. Targeting heme oxygenase-1 in vascular disease. *Current drug targets*. 2010;11(12):1504-16.
10. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood*. 1994;84(6):1697-702.
11. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 2012;51(29):5705-24.
12. Barry M. Liver iron concentration, stainable iron, and total body storage iron. *Gut*. 1974;15(5):411-5.
13. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *The New England journal of medicine*. 1999;341(26):1986-95.
14. Weir MP, Sharp GA, Peters TJ. Electron microscopic studies of human haemosiderin and ferritin. *Journal of clinical pathology*. 1985;38(8):915-8.
15. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of clinical pathology*. 2011;64(4):287-96.
16. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *The American journal of medicine*. 1999;106(6):619-24.
17. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997;89(3):739-61.
18. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;850:251-69.
19. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(8):704-12.
20. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Bailliere's clinical haematology*. 1998;11(1):1-51.
21. Giardine B, van Baal S, Kaimakis P, Riemer C, Miller W, Samara M, et al. HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations: 2007 update. *Human mutation*. 2007;28(2):206.

22. Chen FE, Ooi C, Ha SY, Cheung BM, Todd D, Liang R, et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. *The New England journal of medicine*. 2000;343(8):544-50.
23. Lau YL, Chan LC, Chan YY, Ha SY, Yeung CY, Waye JS, et al. Prevalence and genotypes of alpha- and beta-thalassemia carriers in Hong Kong -- implications for population screening. *The New England journal of medicine*. 1997;336(18):1298-301.
24. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:11.
25. Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, Cappellini MD, Cianiulli P, Maggio A, et al. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *British journal of haematology*. 2004;124(1):114-7.
26. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1054:40-7.
27. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet*. 2000;355(9220):2051-2.
28. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *The New England journal of medicine*. 1999;341(2):99-109.
29. Galanello R, Melis MA, Ruggeri R, Addis M, Scalas MT, Maccioni L, et al. Beta 0 thalassemia trait in Sardinia. *Hemoglobin*. 1979;3(1):33-46.
30. Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetzis M, Malamis G, Kanavakis E. Rapid screening of multiple beta-globin gene mutations by real-time PCR on the LightCycler: application to carrier screening and prenatal diagnosis of thalassemia syndromes. *Clinical chemistry*. 2003;49(5):769-76.
31. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. *Bailliere's clinical haematology*. 1998;11(1):215-38.
32. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Current opinion in pediatrics*. 2003;15(1):24-31.
33. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
34. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104(1):34-9.
35. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *British journal of haematology*. 2007;138(3):291-304.
36. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989;2(8653):27-30.
37. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, et al. Endocrine complications in thalassaemia major. *Progress in clinical and biological research*. 1989;309:77-83.
38. Hider RC, Liu ZD. Emerging understanding of the advantage of small molecules such as hydroxypyridinones in the treatment of iron overload. *Current medicinal chemistry*. 2003;10(12):1051-64.
39. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003;102(7):2670-7.
40. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta haematologica*. 1996;95(1):26-36.
41. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Hershko C, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006;108(9):3195-203.
42. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *British journal of haematology*. 2000;108(2):305-12.
43. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005;90(10):1309-14.

44. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *British journal of haematology*. 1998;103(2):361-4.
45. Neufeld EJ. Update on iron chelators in thalassemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:451-5.
46. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;850:227-31.
47. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood*. 2003;101(1):15-9.
48. Jacobs EM, Hendriks JC, van Tits BL, Evans PJ, Breuer W, Liu DY, et al. Results of an international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron: Need for defining standardization and a clinically relevant isoform. *Analytical biochemistry*. 2005;341(2):241-50.
49. Deiss A. Iron metabolism in reticuloendothelial cells. *Seminars in hematology*. 1983;20(2):81-90.
50. Chapman RW, Hussain MA, Gorman A, Laulicht M, Politis D, Flynn DM, et al. Effect of ascorbic acid deficiency on serum ferritin concentration in patients with beta-thalassaemia major and iron overload. *Journal of clinical pathology*. 1982;35(5):487-91.
51. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nature genetics*. 1995;9(3):267-72.
52. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *The Western journal of medicine*. 1986;145(5):657-63.
53. Brasch RC, Wesbey GE, Gooding CA, Koerper MA. Magnetic resonance imaging of transfusional hemosiderosis complicating thalassemia major. *Radiology*. 1984;150(3):767-71.
54. Wood JC, Ghugre N. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin*. 2008;32(1-2):85-96.
55. Gossuin Y, Muller RN, Gillis P. Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. *NMR in biomedicine*. 2004;17(7):427-32.
56. Vymazal J, Urgosik D, Bulte JW. Differentiation between hemosiderin- and ferritin-bound brain iron using nuclear magnetic resonance and magnetic resonance imaging. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2000;46(4):835-42.
57. Gillis P, Moïny F, Brooks RA. On T(2)-shortening by strongly magnetized spheres: a partial refocusing model. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;47(2):257-63.
58. Gossuin Y, Roch A, Muller RN, Gillis P, Lo Bue F. Anomalous nuclear magnetic relaxation of aqueous solutions of ferritin: an unprecedented first-order mechanism. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;48(6):959-64.
59. Gossuin Y, Roch A, Lo Bue F, Muller RN, Gillis P. Nuclear magnetic relaxation dispersion of ferritin and ferritin-like magnetic particle solutions: a pH-effect study. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;46(3):476-81.
60. Gillis P, Koenig SH. Transverse relaxation of solvent protons induced by magnetized spheres: application to ferritin, erythrocytes, and magnetite. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1987;5(4):323-45.
61. Pepe A, Positano V, Santarelli MF, Sorrentino F, Cracolici E, De Marchi D, et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;23(5):662-8.

62. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis A, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *British journal of haematology*. 2004;126(5):736-42.
63. Bonkovsky HL, Slaker DP, Bills EB, Wolf DC. Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron-storage disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):1079-91.
64. Papakonstantinou O, Ladis V, Kostaridou S, Maris T, Berdousi H, Kattamis C, et al. The pancreas in β -thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances. *European Radiology*. 2007;17(6):1535-43.
65. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Efremidis SC. MRI of the liver and the pituitary gland in patients with beta-thalassemia major: does hepatic siderosis predict pituitary iron deposition? *Eur Radiol*. 2003;13(1):12-6.
66. Drakonaki EE, Maris TG, Papadakis A, Karantanas AH. Bone marrow changes in beta-thalassemia major: quantitative MR imaging findings and correlation with iron stores. *Eur Radiol*. 2007;17(8):2079-87.
67. Papakonstantinou O, Maris TG, Kostaridou S, Ladis V, Vasiliadou A, Gourtsoyiannis NC. Abdominal lymphadenopathy in beta-thalassemia: MRI features and correlation with liver iron overload and posttransfusion chronic hepatitis C. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;185(1):219-24.
68. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD, Jr., Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;23(1):9-16.
69. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2004:14-34.
70. Haacke EM, Tkach JA, Parrish TB. Reduction of T2* dephasing in gradient field-echo imaging. *Radiology*. 1989;170(2):457-62.
71. Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, Beck G, van Kaick G, Ertl G, et al. Changes in myocardial oxygenation and perfusion under pharmacological stress with dipyridamole: assessment using T2* and T1 measurements. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;41(4):686-95.
72. Nitz WR, Reimer P. Contrast mechanisms in MR imaging. *Eur Radiol*. 1999;9(6):1032-46.
73. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100(1):17-21.
74. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Cote J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *Journal of hepatology*. 1996;25(2):172-7.
75. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *The New England journal of medicine*. 2000;343(5):327-31.
76. Ludwig J, Batts KP, Moyer TP, Baldus WP, Fairbanks VF. Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: a diagnostic algorithm. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1993;68(3):263-7.
77. Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clinical chemistry*. 1999;45(3):340-6.
78. Wood JC, Noetzel L, Hyderi A, Joukar M, Coates T, Mittelman S. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1202:123-8.
79. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, 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):546-56.
80. Tiosano D, Hochberg Z. Endocrine complications of thalassemia. *Journal of endocrinological investigation*. 2001;24(9):716-23.

81. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107(9):3738-44.
82. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8(3):543-7.
83. Bergeron C, Kovacs K. Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. *The American journal of pathology*. 1978;93(2):295-309.
84. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *British journal of haematology*. 2010;148(3):466-75.
85. Fujisawa I, Morikawa M, Nakano Y, Konishi J. Hemochromatosis of the pituitary gland: MR imaging. *Radiology*. 1988;168(1):213-4.
86. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Metafratzi Z, Bitsis S, Tsatoulis A, Efremidis SC. Pituitary gland height evaluated by MR in patients with beta-thalassemia major: a marker of pituitary gland function. *Neuroradiology*. 2001;43(12):1056-8.
87. Al-Elq AH, Al-Saeed HH. Endocrinopathies in patients with thalassemias. *Saudi medical journal*. 2004;25(10):1347-51.
88. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC endocrine disorders*. 2003;3(1):4.
89. Depaz G, Deville A, Coussement N, Manassero J, Mariani R. [Thyroid function in thalassemia major]. *Annales de pediatrie*. 1985;32(9):809-11.
90. Magro S, Puzzonia P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta haematologica*. 1990;84(2):72-6.
91. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *Journal of tropical pediatrics*. 2002;48(1):50-4.
92. Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evans JP. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Archives of disease in childhood*. 1994;71(2):128-32.
93. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;76(2):357-61.
94. Sabato AR, de Sanctis V, Atti G, Capra L, Bagni B, Vullo C. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. *Archives of disease in childhood*. 1983;58(2):120-7.
95. Gullo L, Corcioni E, Brancati C, Bria M, Pezzilli R, Sprovieri G. Morphologic and functional evaluation of the exocrine pancreas in beta-thalassemia major. *Pancreas*. 1993;8(2):176-80.
96. Kattamis C, Ladis V, Tsoussis D, Kaloumenou I, Theodoridis C. Evolution of glucose intolerance and diabetes in transfused patients with thalassemia. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2004;2 Suppl 2:267-71.
97. Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M. The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologia*. 1987;30(1):5-12.
98. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clinical endocrinology*. 1995;42(6):581-6.
99. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1998;11 Suppl 3:863-6.
100. Ladis V, Theodorides C, Palamidou F, Frissiras S, Berdousi H, Kattamis C. Glucose disturbances and regulation with glibenclamide in thalassemia. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1998;11 Suppl 3:871-8.

101. Au WY, Lam WW, Chu W, Tam S, Wong WK, Liang R, et al. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93(1):116-9.
102. Midiri M, Lo Casto A, Sparacia G, D'Angelo P, Malizia R, Finazzo M, et al. MR imaging of pancreatic changes in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(1):187-92.
103. Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood*. 2009;114(19):4021-6.
104. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *European journal of pediatrics*. 2003;162(3):139-46.
105. Pelot D, Zhou XJ, Carpenter P, Vaziri ND. Effects of experimental hemosiderosis on pancreatic tissue iron content and structure. *Digestive diseases and sciences*. 1998;43(11):2411-4.
106. Suda K. Hemosiderin deposition in the pancreas. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1985;109(11):996-9.
107. Ooi GC, Khong PL, Chan GC, Chan KN, Chan KL, Lam W, et al. Magnetic resonance screening of iron status in transfusion-dependent beta-thalassaemia patients. *British journal of haematology*. 2004;124(3):385-90.
108. Siegelman ES, Mitchell DG, Rubin R, Hann HW, Kaplan KR, Steiner RM, et al. Parenchymal versus reticuloendothelial iron overload in the liver: distinction with MR imaging. *Radiology*. 1991;179(2):361-6.
109. Ambati SR, Randolph RE, Mennitt K, Kleinert DA, Weinsaft JW, Giardina PJ. Longitudinal monitoring of cardiac siderosis using cardiovascular magnetic resonance T2* in patients with thalassemia major on various chelation regimens: a 6-year study. *American journal of hematology*. 2013;88(8):652-6.
110. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, 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):1460-5.
111. Seymour CA, Peters TJ. Organelle pathology in primary and secondary haemochromatosis with special reference to lysosomal changes. *British journal of haematology*. 1978;40(2):239-53.
112. Gomori JM, Horev G, Tamary H, Zandback J, Kornreich L, Zaizov R, et al. Hepatic iron overload: quantitative MR imaging. *Radiology*. 1991;179(2):367-9.
113. Sparacia G, Banco A, Midiri M, Iaia A. MR imaging technique for the diagnosis of pituitary iron overload in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1998;19(10):1905-7.
114. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, Reda MI, Yaouanq J, Buhe T, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 1994;193(2):533-8.
115. Stark DD. Hepatic iron overload: paramagnetic pathology. *Radiology*. 1991;179(2):333-5.
116. Quencer RM, Hinks RS, Pattany PH, Horen M, Post MJ. Improved MR imaging of the brain by using compensating gradients to suppress motion-induced artifacts. *AJR American journal of roentgenology*. 1988;151(1):163-70.
117. Lam WW, Au WY, Chu WC, Tam S, Ha SY, Pennell DJ. One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;28(1):29-33.
118. Bizzi A, Brooks RA, Brunetti A, Hill JM, Alger JR, Miletich RS, et al. Role of iron and ferritin in MR imaging of the brain: a study in primates at different field strengths. *Radiology*. 1990;177(1):59-65.
119. Ambrosetto P, Zucchini S, Cicognani A, Cacciari E. MR findings in pituitary haemosiderosis. *Pediatric radiology*. 1998;28(5):288-9.
120. Kaltwasser JP, Gottschalk R, Schalk KP, Hartl W. Non-invasive quantitation of liver iron-overload by magnetic resonance imaging. *British journal of haematology*. 1990;74(3):360-3.

121. Sparacia G, Midiri M, D'Angelo P, Lagalla R. Magnetic resonance imaging of the pituitary gland in patients with secondary hypogonadism due to transfusional hemochromatosis. *Magma* (New York, NY). 1999;8(2):87-90.
122. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, Hyderi A, Dongelyan A, Coates TD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *American journal of hematology*. 2012;87(2):167-71.
123. Cundy T, Butler J, Bomford A, Williams R. Reversibility of hypogonadotrophic hypogonadism associated with genetic haemochromatosis. *Clinical endocrinology*. 1993;38(6):617-20.
124. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Annals of internal medicine*. 1984;101(5):629-32.
125. Piperno A, Rivolta MR, D'Alba R, Fargion S, Rovelli F, Ghezzi A, et al. Preclinical hypogonadism in genetic hemochromatosis in the early stage of the disease: evidence of hypothalamic dysfunction. *Journal of endocrinological investigation*. 1992;15(6):423-8.
126. Aoki S, Okada Y, Nishimura K, Barkovich AJ, Kjos BO, Brasch RC, et al. Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1989;172(2):381-5.
127. Runge VM, Clanton JA, Smith FW, Hutchison J, Mallard J, Partain CL, et al. Nuclear magnetic resonance of iron and copper disease states. *AJR American journal of roentgenology*. 1983;141(5):943-8.
128. Schenker C, Meier D, Wichmann W, Boesiger P, Valavanis A. Age distribution and iron dependency of the T2 relaxation time in the globus pallidus and putamen. *Neuroradiology*. 1993;35(2):119-24.
129. Rocchi E, Cassanelli M, Borghi A, Paolillo F, Pradelli M, Casalgrandi G, et al. Magnetic resonance imaging and different levels of iron overload in chronic liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1993;17(6):997-1002.
130. Atkin SL, Burnett HE, Green VL, White MC, Lombard M. Expression of the transferrin receptor in human anterior pituitary adenomas is confined to gonadotrophinomas. *Clinical endocrinology*. 1996;44(4):467-71.
131. Gatter KC, Brown G, Trowbridge IS, Woolston RE, Mason DY. Transferrin receptors in human tissues: their distribution and possible clinical relevance. *Journal of clinical pathology*. 1983;36(5):539-45.
132. Thorstensen K, Trinder D, Zak O, Aisen P. Uptake of iron from N-terminal half-transferrin by isolated rat hepatocytes. Evidence of transferrin-receptor-independent iron uptake. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1995;232(1):129-33.
133. Argyropoulou MI, Metafratzi Z, Kiortsis DN, Bitsis S, Tsatsoulis A, Efremidis S. T2 Relaxation Rate as an Index of Pituitary Iron Overload in Patients with β -Thalassemia Major. *American Journal of Roentgenology*. 2000;175(6):1567-9.
134. Kolnagou A, Natsiopoulos K, Kleanthous M, Ioannou A, Kontoghiorghe GJ. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreatic, splenic and total body iron load in thalassemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2*. *Toxicology mechanisms and methods*. 2013;23(1):48-56.
135. Angelopoulos NG, Zervas A, Livadas S, Adamopoulos I, Giannopoulos D, Goula A, et al. Reduced insulin secretion in normoglycaemic patients with beta-thalassaemia major. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(12):1327-31.
136. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N, Efremidis SC. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol*. 2007;17(12):3025-30.
137. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, Tsatra I, Tsantali H, Karyda S, et al. Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassemic patients. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2006;28(5):311-5.
138. Monge L, Pinach S, Caramellino L, Bertero MT, Dall'omo A, Carta Q. The possible role of autoimmunity in the pathogenesis of diabetes in B-thalassemia major. *Diabetes & metabolism*. 2001;27(2 Pt 1):149-54.

139. Youssef DM, Fawzy Mohammad F, Ahmed Fathy A, Aly Abdelbasset M. Assessment of hepatic and pancreatic iron overload in pediatric Beta-thalassemic major patients by t2* weighted gradient echo magnetic resonance imaging. *ISRN hematology*. 2013;2013:496985.
140. Williams AJ, Chau W, Callaway MP, Dayan CM. Magnetic resonance imaging: a reliable method for measuring pancreatic volume in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(1):35-40.
141. Papakonstantinou O, Alexopoulou E, Economopoulos N, Benekos O, Kattamis A, Kostaridou S, et al. Assessment of iron distribution between liver, spleen, pancreas, bone marrow, and myocardium by means of R2 relaxometry with MRI in patients with beta-thalassemia major. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;29(4):853-9.
142. Eshragi P, Tamaddon A, Zarifi K, Mohammadhasani A, Aminzadeh M. Thyroid function in major thalassemia patients: Is it related to height and chelation therapy? *Caspian journal of internal medicine*. 2011;2(1):189-93.
143. Jensen CE, Tuck SM, Old J, Morris RW, Yardumian A, De Sanctis V, et al. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta-thalassaemia. *European journal of haematology*. 1997;59(2):76-81.
144. Pirinccioglu AG, Deniz T, Gokalp D, Beyazit N, Haspolat K, Soker M. Assessment of thyroid function in children aged 1-13 years with Beta-thalassemia major. *Iranian journal of pediatrics*. 2011;21(1):77-82.
145. Brewer CJ, Coates TD, Wood JC. Spleen R2 and R2* in iron-overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia major. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;29(2):357-64.