



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

**TRANSFÜZYON BAĞIMLI β -TALASEMİ MAJOR
HASTALARININ SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİ İLE
KARDİYAK VE KARACİĞER MRG T2* SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Bilal ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

VAN – 2023



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

**TRANSFÜZYON BAĞIMLI β -TALASEMİ MAJOR
HASTALARININ SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİ İLE
KARDİYAK VE KARACİĞER MRG T2* SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Bilal ACAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Prof. Dr. Kamuran KARAMAN

TEZ DANIŞMANI

VAN – 2023



TEŞEKKÜR

Tıp eğitimi; eğitim, öğretim ve öğrenim açısından en eski tarihlere uzanan köklü bir geçmişe sahip, en fazla tecrübe barındıran, hayatın vazgeçilmez ve ötelenemez, kurumsal niteliğe sahip, kendine has hafıza sistemi olan sektörel yapılarından biridir. Bu anlamda tercih ettiğim bu sektörde uzmanlık alanı belirleyerek, tamamladığım uzmanlık eğitimini bu tez kitabı ile bitiriyorum.

Uzmanlık eğitimi boyunca bana destek veren tüm insanlara teşekkür eder, saygılar sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oğuz TUNCER başta olmak üzere, Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER'e, aynı zamanda tez danışmanım olarak bana desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Kamuran KARAMAN'a, Ana Bilim Dalı Başkanlığında görevli Dr. Öğretim Üyesi olan Dr. Eyyüp YÜREKTÜRK, Dr. Adnan ERSEÇKİN, Dr. Emel Nadya TOPLAR, Dr. Nur AYCAN ve Dr. Murat BAŞARANOĞLU'na teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli kıdemlim ve sadece tez araştırma ve geliştirme sürecinde değil, sosyal ve tıbbi alanların tümünde desteğini hissettiren Dr. Öğr. Üyesi Bilal ARSLAN'a,

Hastalarımızın Radyolojik açıdan değerlendirmesini yaparak, sonuçlarını raporlayan, bu anlamda destek, tecrübe ve önerileriyle katkıda bulunan Doç. Dr. Fatma DURMAZ'a,

Bu süre içerisinde ihtiyaç duyduğumda her zaman yanımda olan Araştırma Görevlisi arkadaşlarım Dr.Naif Karaaslanlı, Dr. Rabia ASLAN, Dr. Murat MUKBA'ya ve Dr. Merve KURTBEOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimi sürecinde kahrımı çeken, dertlerimle dertlenen, sevincimi paylaşan, hayatımı düzenleyen eşim Yasemin ACAR'a, aynı şekilde sabır gösteren destek veren babam Zeynal ACAR'a, oğullarım Asaf Buğra ve Agah Emre'ye ve İstanbul'dan dualarını hissettiğim ve sürekli önerileri ve nasihatleriyle yanımda duran annem Nurten ACAR'a,

Dünyayı İslam ile şereflelendirmek uğruna mücadele eden dava arkadaşlarıma.

Teşekkür ederim.

Dr. Bilal ACAR – Aralık/2023

ÖZET

Amaç: Pediyatrik β talasemi majör hastalarında, artmış demir yüküne bağlı olarak organlarda demir birikimi gözlenir ve bu birikim, biriktiği organda disfonksiyona yol açabilir. Çalışmamızda, kalp ve karaciğerdeki demir birikimini değerlendirmek için manyetik rezonans görüntüleme tekniği olan T2* sekansını kullanmayı planladık. Ayrıca, karaciğer ve kalpteki T2* relaksasyon süreleri ile ferritin değerleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2023 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniğinde takipli Beta Talasemi Major hastaları ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar transfüzyon bağımlı 8 yaş üstü Beta Talasemi Major hastaları idi. Hastalara hastane kayıt sistemi üzerinden ulaşılarak, dosyaları kontrol edildi. Hastaların Radyoloji departmanı tarafından verilen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) randevuları takip edilerek, sonuçlanan T2* MRG relaksasyon süreleri kaydedildi. Eş zamanlı serum *ferritin* düzeyleri, yaş, cinsiyet, kullandıkları ilaçlar, boy ve tartı persentil değerleri, transfüzyon sıklığı, muayene bulguları (hepatosplenomegali ve kardiyak üfürüm) ve hemoglobin değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamız 22 hasta ile yapılmıştır. Hastalarımızın yaşları 8-18 yaş arasında olup; yaş ortalaması $13,2 \pm 3,3$ yıl idi. Hastalarımızın 7'si (%32) kız, 15'i (%68) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü şelatör tedavisi almış olan hastalar idi, ancak en az son bir yıldır şelatör tedavisi almamış ve halen kullanmayan 5 hasta mevcuttu. Kullanılan şelatör tedavisi deferasiroks idi. Diğer şelatör tedavileri veya kombinasyon tedavisi alan hastamız yoktu. Hastalarımızdan bir tanesi splenektomi olmuştu. Üç hastamız kemik iliği transplantasyonu olmuştu. Transfüzyon sıklığı olarak medyan ortalamamız 30 günde bir, en düşük 15 günde bir, en yüksek 180 günde bir idi. Ferritin ortama düzeyi $1350,1 \pm 1049,5$ ng/ml idi. Kardiyak T2* MRG relaksasyon süresi ortalama 33,7 (min.18 – max.47) ms idi. Karaciğer T2* MRG relaksasyon süresi medyan olarak 5,2 (min.1,3 – max.24,9) ms idi. Transfüzyon öncesi baktığımız hemoglobin ortalama değeri $9,6 \pm 2,5$ g/dl idi. Fizik muayene ile tespit ettiğimiz kardiyak üfürüm gözlenen hasta sayısı 9 (%41) idi. Hastalarımızın boy persentilleri ortalama 9,05 (min.0,03 – max.87) persentil olarak kaydedildi. Tartı persentilleri ortalama 7,25 (min.0,04 – max.66) persentil olarak

hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların 16'sında (%73) muayene sırasında hepatosplenomegali saptandı. İstatistik çalışmamızda karaciğer T2* MRG relaksasyon süreleri ile hepatosplenomegali olan ve olmayan gruplarda karşılaştırma sonucu anlamlı veriler elde ettik ($p=0.027$). Transfüzyon sıklığı ile ferritin düzeyi karşılaştırması yaptığımızda da anlamlı sonuçlar aldık ($p<0,001$). Transfüzyon sıklığı ile karaciğer T2* MRG relaksasyon süreleri arasında da anlamlı karşılaştırma sonuçları elde ettik ($p=0,002$). Hemogloblin değeri ile karaciğer T2* MRG relaksasyon sürelerini karşılaştırdık. Bu korelasyon çalışmasında da istatistiksel olarak anlamlı sonuç aldık ($p<0,001$). Ferritin düzeyleri ile kardiyak T2* MRG karşılaştırmasında; $p<0,01$ olarak tespit ettiğimiz anlamlı sonuçlara ulaştık.

Sonuç: Beta talasemi majör hastalarında ferritin düzeyleri ile kardiyak ve karaciğer demir birikiminin değerlendirildiği çalışmamızda; ferritin düzeylerinin kardiyak demir birikimini göstermede anlamlı olduğunu tespit ettik. Ancak daha çok sayıda hasta ile yapılacak çalışmaları önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Beta Talasemi Major, T2* MRG, Ferritin, Kardiyak, Karaciğer

ABSTRACT

Objective: Objective: In pediatric patients with β -thalassemia major, increased iron load leads to iron accumulation in organs, potentially causing dysfunction in the affected organ. In our study, we aimed to utilize the magnetic resonance imaging technique, specifically the T2* sequence, to assess iron deposition in the heart and liver. Additionally, we sought to elucidate the relationship between T2* relaxation times in the liver and heart, and ferritin levels.

Materials and Methods: This study was conducted in 2023 at the Department of Pediatric Hematology and Oncology, Division of Pediatric Health and Diseases Anal Science, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, with follow-up of patients diagnosed with Beta-Thalassemia Major. The study included Beta-Thalassemia Major patients aged 8 and above who were dependent on transfusions. Patient information was retrieved through the hospital record system, and their files were examined. Scheduled Magnetic Resonance Imaging (MRI) appointments from the Radiology Department were monitored, and the resulting T2* MRI relaxation times were recorded. Simultaneously, serum ferritin levels were compared with age, gender, medications used, height and weight percentile values, transfusion frequency, examination findings (hepatosplenomegaly and cardiac murmurs), and hemoglobin levels.

Results: Our study was conducted with 22 patients, aged between 8 and 18 years, with a mean age of 13.2 ± 3.3 years. Of the patients, 7 (32%) were female, and 15 (68%) were male. All patients included in the study had received chelation therapy, but 5 patients had not received chelation therapy for at least the last year and were currently not using it. The chelation therapy used was deferasirox, and no other chelation therapies or combination therapies were administered. One patient had undergone splenectomy, and three patients had undergone bone marrow transplantation. The median transfusion frequency was every 30 days, with a minimum of every 15 days and a maximum of every 180 days. The mean ferritin level was 1350.1 ± 1049.5 ng/ml. The mean cardiac T2* MRI relaxation time was 33.7 (min. 18 – max. 47) ms, and the median liver T2* MRI relaxation time was 5.2 (min. 1.3 – max. 24.9) ms. The mean pre-transfusion hemoglobin level was 9.6 ± 2.5 g/dl. Cardiac murmurs detected through physical examination were observed in 9 patients (41%).

The mean height percentiles of the patients were recorded as 9.05 (min. 0.03 – max. 87), and weight percentiles were calculated as 7.25 (min. 0.04 – max. 66). Hepatosplenomegaly was observed in 16 patients (73%) during the examination. In our statistical analysis, we obtained significant results when comparing liver T2* MRI relaxation times between groups with and without hepatosplenomegaly ($p=0.027$). Significant results were also obtained when comparing transfusion frequency with ferritin levels ($p<0.001$) and liver T2* MRI relaxation times ($p=0.002$). A statistically significant correlation was found between hemoglobin levels and liver T2* MRI relaxation times ($p<0.001$). In the comparison of ferritin levels with cardiac T2* MRI, we achieved significant results with $p<0.01$.

Conclusion: In our study evaluating ferritin levels with cardiac and hepatic iron accumulation in patients with Beta-Thalassemia Major, we found that ferritin levels were significantly indicative of cardiac iron accumulation. However, we recommend further studies with a larger number of patients to validate these findings.

Keywords: Beta Thalassemia Major, T2* MRI, Ferritin, Cardiac, Liver

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Talasemi tanımı ve epidemiyolojisi.....	3
2.2 Talasemi Klinik.....	3
2.2.1 Alfa Talasemi.....	3
2.2.2 Beta Talasemi.....	4
2.2.2.1 Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı.....	5
2.2.2.2 Beta Talasemi Taşıyıcılığı	5
2.2.2.3 Talasemi İntermedia	6
2.2.2.4 Beta Talasemi Major	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demir şelatör ilaçların özellikleri.....	16
Tablo 2. Karaciğer demir birikimini gösteren MRG R2 süreleri.....	25
Tablo 3. Kardiyak demir yoğunluğunu gösteren T2* MRG relaksasyon süreleri...	26
Tablo 4. Beta Talasemi Major hastalarının izlem planı.....	27
Tablo 5. Değişkenlere ait temel istatistik değerlendirmesi	31
Tablo 6. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG sürelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 7. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG sürelerinin kardiyak üfürüm varlığı ve yokluğu ile karşılaştırılması.....	32
Tablo 8. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG sürelerinin hepatosplenomegali varlığı ve yokluğu ile karşılaştırılması.....	33
Tablo 9. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG sürelerinin boy ve kilo persentil değerleri ile karşılaştırılması.....	34
Tablo 10. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG süreleri ile yaş, transfüzyon sıklığı ve hemoglobin düzeyleri arasındaki ilişki.....	34
Tablo 11. Ferritin düzeyi ile karaciğer T2* MRG süreleri arasındaki ilişki.....	36
Tablo 12. Ferritin düzeyi ile kardiyak T2* MRG süreleri arasındaki ilişki.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Ferritin düzeyleri ile transfüzyon aralığı arasındaki ilişki..... 35
- Şekil 2.** Karaciğer T2* MRG relaksasyon zamanı ile transfüzyon aralığı arasındaki ilişki 35
- Şekil 3.** Karaciğer T2* MRG relaksasyon zamanı ile hemoglobin düzeyi arasındaki ilişki 36
- Şekil 4.** Ferritin değeri ile kardiyak T2* MRG arasındaki korelasyon grafiği..... 37



KISALTMALAR LİSTESİ

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
δ	: Delta
AAS	: Atomik absorpsiyon spektrometrisi
AES	: Atomik emisyon spektrometrisi
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
BLS	: Biomagnetik liver susceptometry
BTİ	: Beta talasemi intermedia
DFO	: Desferroksamin
DFP	: Deferopiron
DFX	: Deferosiroks
DM	: Diabetes mellitus
DEXA	: Dual x-ray absorpsiyometri
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EMA	: Avrupa ilaç ajansı
Fe+3	: Ferrik demir
FDA	: Food and drug administration
GDF15	: Büyüme ve farklılaşma faktörü
GGT	: Gama glutamil transferaz

GİS	: Gastrointestinal sistem
GvHD	: Graft versus host hastalığı
Hb	: Hemoglobin
HbF	: Fetal hemoglobin
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HCV RNA	: Hepatit C virüs ribonükleik asidi
HLA	: Human lökosit antijeni
HPLC	: High pressure liquid chromatography
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü - 1
IGFBP3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
İV	: İntravenöz
KMD	: Kemik mineral dansitometrisi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LIC	: Karaciğer demir konsantrasyonu
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
Mİ	: Mentzer indeksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Milisaniye
NTBI	: Plazma transferrinine bağlı olmayan demir
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PT	: Protrombin zamanı

PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
PO	: Peroral
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RES	: Retiküloendotelyal sistem
RNA	: Ribonükleik asit
ROI	: Region of interest
SD	: Standart deviasyon
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
SQUID	: Super-conducting quantum interference device
TGF-β	: Doku büyüme faktörü beta
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TWSG-1	: Twisted gastrulation protein - 1
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler, yaygın olarak gözlenen tek genetik hastalıklardan biridir. Beta talasemi major hastalarında, β globin zincirinin homozigot veya çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak eksikliği (β^0) veya azlığı ortaya çıkar. Bu durum eritrositlerde α globin zincirinin aşırı üretilmesine ve zincir oranlarında dengesizliğe neden olarak ciddi bir klinik tabloya yol açar. Eritrositlerdeki α globin zincirinin fazlalığı, eritrosit membranında hasara, hemolize, kemik iliğinde etkisiz eritropoeze ve sonuç olarak anemiye neden olur. Anemi, eritropoetin üretimini artırarak ekstramedüller hematopoeze yol açar; bu da hastalarda burun kökünde basıklık, mongoloid yüz görünümü gibi iskelet-yüz değişiklikleri ve hepatosplenomegali gibi belirtilerle sonuçlanır (1,2).

Gerçekleştirilen kan transfüzyonları ve artan gastrointestinal demir absorpsiyonu sonucunda, ikincil olarak hemokromatozis meydana gelir ve demir, özellikle kalp, karaciğer, dalak ve endokrin organlar dahil olmak üzere tüm dokularda birikerek ilerleyici toksisiteye yol açabilir. Kan transfüzyonu ve demir şelasyonu, homozigot talasemi tedavisinin temelini oluşturur. Düzenli kan transfüzyonları, hastaların normal büyüme, gelişme ve aktivitelerini destekler. Ayrıca, düzenli demir şelasyon tedavisi alan hastalarda, demir birikimine bağlı organ yetmezlikleri, özellikle kardiyak, hepatik ve endokrin sistemlerde, önlenebilir (2).

Dokularda biriken demir miktarının non-invaziv yöntemlerle belirlenmesi, hastaların bu komplikasyonlar açısından etkili bir izleme tabi tutulmasına olanak tanır. Bu bağlamda, kardiyak T2* manyetik rezonans görüntüleme (MRG), altın standart olarak kabul edilmekte ve demirin kalpte birikimini değerlendirmede önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. Aynı şekilde, karaciğerdeki demirin tespitinde hepatik T2* veya R2* MRG ile yapılan ölçümlerin, karaciğer biyopsisi ile belirlenen karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ölçümleriyle uyumlu olduğuna dair yeterli bilgi bulunmaktadır (2).

Talasemi majorlu (TM) bireylerde, en belirgin ölüm ve sağlık sorunları genellikle kardiyak komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Kardiyak fonksiyon bozukluğu, kronik hemolitik anemiye bağlı olarak ventriküler kontraktilite artışı, ventriküler genişleme ve demir birikimi gibi faktörlere dayanmaktadır. Bu çalışmada, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak non-invaziv bir yöntem olan T2*

sekansı ile kalpte ve karaciğerdeki demir birikimini değerlendirmeyi ve aynı zamanda karaciğer ve kalp T2* MRG relaksasyon süreleri ile ferritin değerleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Talasemi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Talasemiler, hemoglobin (Hb) zincirlerinin bir veya birkaçının hasarlı sentezi sonucunda ortaya çıkan, hipokrom mikrositer anemi ile belirlenen bir grup hastalığı ifade eder. Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösterir. Bu hastalıklar, Hb zincirlerinden olan α , β , γ , δ 'nin az miktarda üretilmesi veya hiç üretilmemesi durumunda meydana gelir. Tanıma göre, alfa zincir üretimindeki eksiklik alfa talasemiye, beta zincir üretimindeki eksiklik ise beta talasemiye sebep olur. Eğer beta zincir üretimi hiç olmuyorsa β^0 talasemisi, az miktarda üretiliyorsa ise β^+ talasemisi olarak adlandırılır (1-7).

Talasemi terimi, Yunanca kökenli olan "talas" (deniz) ve "anemia" (kansızlık) kelimelerinin birleşiminden türetilmiş olup, "Deniz Anemisi" anlamına gelir (1). Dünya genelinde talasemi taşıyıcılığı sıklığı genellikle %1,5 civarında seyrederken, belirli bölgelerde bu oran %2,5 ile %25 arasında değişiklik gösterir (7). Akdeniz havzasında yer alan ülkeler arasında, Türkiye de dahil olmak üzere, β -talasemi daha sık görülmektedir. Türkiye genelinde talasemi taşıyıcılık oranı %2,1 olarak kaydedilmiştir, ancak bazı bölgelerde bu oran %10'un üzerine çıkmaktadır. (8).

2.2 Talasemilerde Klinik

2.2.1 Alfa Talasemi

Alfa globin geni, 16. kromozomun kısa kolunda bulunan çift bir kopyaya sahiptir ve diploid hücrelerde toplamda 4 adet bulunur. Alfa globin genini etkileyen 30'dan fazla mutasyon rapor edilmiş olup, bu mutasyonlar genellikle delesyonlar şeklinde gerçekleşmektedir. Bu mutasyonlar arasında, bazıları α globin gen ekspresyonunu tamamen ortadan kaldırır (α^0), diğerleri ise gen ekspresyonunu çeşitli derecelerde azaltır (α^+). Bu mutasyonların klinik sonuçları, etkilenen gen sayısına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (1,2).

1. Sessiz alfa taşıyıcısı ($-\alpha/\alpha\alpha$): Alfa globin geninde sadece bir tane mutasyon bulunan durumlarda, kordon kanında genellikle %2-5 oranında Hb Bart's (γ_4) saptanır. Bu bireyler yenidoğan döneminde klinik ve hematolojik açıdan tamamen sağlıklıdır. Tam kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri normal aralıklarda bulunmaktadır. Ancak,

yenidoğan dönemi dışında bu bireylerin tanısı, in-vitro Hb zincir sentezi veya DNA çalışmaları ile mümkündür (2).

2. Alfa talasemi taşıyıcılığı (--/ $\alpha\alpha$) ya da (- α / α): İki alfa globin geninde mutasyon bulunan durumlarda, hipokrom mikrositer eritrositler gözlemlenir. Yenidoğan döneminde Hb Bart's oranı genellikle %3-8 arasındadır ve bu durum 6 aydan sonra genellikle kaybolur. Tam kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri düşük seyrederek. Periferik kan sayımında ise hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve polikromazi gibi durumlar gözlemlenebilir. Bu hastalığın tanısı, demir eksikliği ve β talasemi taşıyıcılığının dışlandığı durumlarda genetik çalışmaların yapılarak konulabilir (9).

3. HbH hastalığı (--/ α): Üç alfa globin geninde delesyon mevcut olduğunda, hemoglobin elektroforezi sonuçlarında genellikle %20-40 oranında Hb Bart's tespit edilir. Zaman içinde bu oran, %5-30 arasında HbH'e (β_4) dönüşebilir. Hemoglobin seviyeleri genellikle 7-11 g/dl civarındadır. Klinik belirtiler, talasemi intermedia veya daha hafif bir duruma işaret edebilir. Hipokromi ve mikrositoz gözlemlenebilir. Ayrıca, indirekt hiperbilirubinemi, kolelitiazis, talasemik yüz görünümü, hepatosplenomegali ve bacak ülserleri gibi bulgular da ortaya çıkabilir (10).

4. Alfa talasemi majör (--/--): Dört alfa globin geninde kısmi ya da tam delesyon veya fonksiyon kaybı, genellikle Hb Bart's'ın doğumda baskın olduğu bir duruma yol açar. Aynı zamanda, az miktarda HbH ve Hb Portland da gözlemlenebilir. Ancak, bu bebekler genellikle intrauterin hidrops fetalis nedeniyle yaşamlarını kaybederler. (2).

2.2.2 Beta Talasemi

Beta globin geni, 11. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Bu gen üzerinde en sık görülen mutasyonlar genellikle nokta mutasyonlarıdır ve Türk toplumunda 30'dan fazla farklı mutasyon belirlenmiştir. Türkiye'de en yaygın olarak rastlanan mutasyonlar arasında IVS-I110 (%40), IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları bulunmaktadır (11, 12). Eğer moleküler bir bozukluk, β -globin zincir sentezine izin vermiyorsa, bu duruma β 0-talasemi denir

ve bu durum genellikle %5-30 oranında görülür. β -globin zincir sentezinin sağlandığı durumlarda ise β^+ -talasemi terimi kullanılır (4).

2.2.2.1 Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Bu bireylerin fenotipleri genellikle sağlıklıdır ve hemoglobin A2 (HbA2) düzeyleri normal sınırlar içindedir. Bazılarında hafif mikrositoz gözlenebilir. Bu gruptaki bireylerin periferik kan yaymalarında, tipik talasemik özellikler taşıyan eritrosit yapılarına rastlanırken, diğer bir kısmında periferik yayma bulguları normal seyretmektedir (2). İtalyan, Bulgar ve Türk popülasyonlarında, bu tür bir fenotipe yol açan en yaygın mutasyon, promotor bölgedeki -101 pozisyonundaki sitozin yerine timin aminoasidinin yerleştiği nokta mutasyonudur. (10-13)

2.2.2.2 β Talasemi Taşıyıcılığı

Bu bireylerde, β globin genlerinden sadece birinde mutasyon mevcuttur. Genellikle hemoglobin elektroforezi sonuçlarında HbA2 oranı artmıştır ve genellikle %3.5-8 oranında belirlenir (14). Ancak, eşlik eden demir eksikliği varlığında HbA2 sentezi azalabilir, bu nedenle hemoglobin elektroforezi sonuçlarında HbA2 normal bulunabilir (2). Bu durumda, ilk olarak demir eksikliği tedavi edilmeli ve ardından hasta tekrar hemoglobin elektroforezi ile değerlendirilmelidir (15). Ayrıca, folik asit veya vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde HbA2 seviyeleri yüksek olabilir (2). Beta talasemi taşıyıcılarında tam kan sayımında hafif anemi, hafif eritrositoz (>5 milyon/mm³), MCV <80 fl ve RDW'nin normal olması beklenir. Ayrıca, periferik kan yaymalarında mikrositoz, hipokromi, bazofilik noktalanma ve "target" hücreleri gözlemlenebilir. β talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği arasındaki ayrımı yapmak önemlidir. β talasemi taşıyıcılarında mikrositoz daha belirgin bir özelliktir. β talasemi taşıyıcılarında eritrositoz hafif bir artış gösterirken, demir eksikliği anemisi yapım eksikliğinden kaynaklandığı için eritrosit sayısı genellikle düşüktür. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) genellikle talasemi taşıyıcılarında normal, demir eksikliğinde ise artmış olabilir; ancak talasemi taşıyıcılığında da artış gösterebildiği için bu parametre tek başına güvenilir bir ayırıcı değildir (16). Tam kan sayımı verilerinden yararlanarak, MCV değerinin eritrosit kitlesine bölünerek hesaplanan 'Mentzer indeksi' (Mİ), demir eksikliği ile β talasemi taşıyıcılığı arasındaki ayırıcıda kullanılmaktadır. Mİ değerinin 13'ten küçük olması β talasemi taşıyıcılığını, büyük olması ise demir eksikliğini düşündürülebilir. (5).

2.2.2.3 Talasemi İntermedia

Bu klinik form, β^+ veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot birlikteliğine dayanan, altta yatan moleküler kusura sahiptir (2). Bu hastalar, talasemi taşıyıcılığı ile transfüzyon bağımlı talasemi majör arasında bir yerde bulunmaktadır ve kan transfüzyonu almadan hemoglobin seviyelerini 7g/dl'nin üzerinde bir düzeyde tutabilmektedirler. Bu hastalarda hematokrit, MCV ve MCH düzeylerinde azalma, RDW düzeylerinde ise artış gözlemlenir. Hemoglobin elektroforezi sonuçlarına göre, HbA düşük (%10-20), HbF yüksek (%70-80) olarak belirlenmektedir (16). Orta derecede hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali bu klinik formda sıkça gözlenir. Klinik açıdan, bu bireyler genellikle β talasemi major hastalarından daha geç tanı alırlar. Hemolitik veya aplastik krizlere, gebelikle ilişkili durumlara, folik asit eksikliğine veya hipersplenizme bağlı olarak derin anemi gelişebilir, bu da transfüzyon ihtiyacını beraberinde getirebilir (17-19). Bu hastalar genellikle sağlıklı bir büyüme ve cinsel gelişim gösterirler. Ancak, talasemi intermedia vakalarının bazılarında, hemoglobin seviyeleri 7g/dl'den yüksek olsa bile, gelişme geriliği ve kemik deformiteleri ortaya çıkabilir. Erken ve düzenli kan transfüzyonuyla bu belirtilerin düzeldiği gözlemlenmiştir. (1,2). Bazı hastalarda masif splenomegali gözlemlenebilir ve buna bağlı olarak pansitopeni tablosu oluşabilir; bu durumda splenektomi gerekebilir. Hastaların ilerleyen yaşlarında kronik anemiye bağlı pulmoner hipertansiyon, artmış demir emilimine bağlı sekonder demir birikimi nedeniyle kalp ve karaciğer hasarı gelişebilir (18). Bu nedenle, büyüme, gelişme, kemik deformiteleri ve splenomegali açısından düzenli takipler önerilir. Gerektiğinde, kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri uygulanabilir. Talasemi intermedia hastalarında, kan transfüzyonu almasalar bile artmış intestinal demir emilimine bağlı olarak demir birikimi gözlemlenebilir. Bu nedenle, bu hastaların demir birikimi açısından serum ferritin ve karaciğer demir birikimini değerlendirmek amacıyla karaciğer biyopsisi veya T2*/R2* MRG gibi yöntemlerle düzenli izlenmesi önerilir. Birikimin belirli eşik değerlerin üzerine çıkması durumunda, demir şelasyon tedavisinin başlatılması gerekebilir (20).

Talasemi intermedia hastalarında, büyüme ve gelişme geriliği, yüz kemiklerinde deformiteler, hipersplenizm, ekstremitelerde hematoz, bacak ülserleri ve patolojik kırıkların ortaya çıkması gibi klinik belirtiler görülebilir. Aynı zamanda kardiyak komplikasyonların gelişimi, enfeksiyonlar ve gebelik dönemleri ile

ilişkilendirilebilir. Ayrıca, hastaların egzersiz kapasitesinde azalma gözlemlenebilir. Bu durumlar, kan transfüzyonu gerekliliğini doğuran endikasyonlardandır (21).

2.2.2.4 Beta Talasemi Major

Genlerin her ikisinde de defektin olduğu beta talasemi tipidir. Hastalardaki mutasyon, homozigot veya bileşik-çift heterozigot olabilir (1,2). Nadiren, talasemi majorlu hastalarda otozomal dominant kalıtım gözlenebilir (22). Bireyin taşıdığı moleküler defektin büyüklüğü, hastalığın klinik şiddetini belirleyen bir faktördür. β -globin genindeki bazı mutasyonlarda, γ -globin gen dizisi de etkilenebilir. Bireyin γ -globülin sentez kabiliyeti, HbF ($\alpha_2\gamma_2$) düzeyini arttırarak aneminin hafifletilmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, eşlik eden α -talasemi mutasyonu, α ve β zincirleri arasındaki dengesizliği azaltarak hastalığın klinik seyrini hafifletebilir (23,24).

a. Beta talasemi majörün patofizyolojisi

Beta globin sentezinin azalması veya tamamen olmaması durumunda, kırmızı kan hücrelerinin öncüllerinde, alfa globin tetramerleri ile uyumsuz olan beta globin birikir ve çöker. Hücre çekirdeğinde biriken tetramerler, eritrosit öncülerinde bölünmeyi engeller. Tetramer birikimi, mekanik ve oksidatif stresin etkisiyle hücre zarında ve iskeletinde hasara neden olur. Bu tetramerlerin sitoplazmada birikimi, mitokondri fonksiyonlarının bozulması ile beraber kalsiyumun hücreye girişinde artışa ve hücre ölümüne yol açabilir. Ayrıca, bu tetramerler eritrosit şekil değiştirme özelliğini bozduğundan, dolaşan eritrositler kemik iliği ve dalaktaki sinüzoidlerde parçalanabilirler. Bu durum, hastalarda gelişen anemiye düzenlemek amacıyla eritropoetik aktivitenin artmasına rağmen, eritropoetik öncüllerdeki azalma nedeniyle hemoglobin sentezinin ciddi şekilde azaldığı bir durumu ifade eder. Başka bir deyişle, "inefektif eritropoez" mevcuttur. Meduller eritropoez artışı, kemik deformitelerine ve kortikal kemik incelmelerine neden olabilir. İleri derecede inefektif eritropoez sonucunda, "ekstrameduller" bölgelerde (karaciğer, dalak, lenf nodları, vb.) ikincil eritropoez odakları oluşur ve bu da dokularda büyümeye yol açar (1,2,25)

b. Beta talasemi majör kliniği

Beta talasemi majör hastalarında, doğum anında talasemi ile ilişkili klinik belirtiler gözlenmez. Yenidoğan döneminde, HbF yüksekliği nedeniyle hastalar genellikle semptom göstermezler. Ancak, gama globin zincir yapımındaki hızlı azalma

(HbF'in HbA'ya dönüşümü) yaşamın ilk 4-6 ayında meydana gelir. Bu süreçte anemi gelişir ve semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Halsizlik, iştahsızlık, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişme geriliği, karında şişkinlik nedeniyle hepatosplenomegali, sık enfeksiyon geçirme gibi şikayetlerle hastalar, genellikle aileleri tarafından hastaneye başvurlar. Bu hastalara transfüzyon yapılmazsa, anemi şiddetlenir, kalp yetmezliği tablosu ortaya çıkar ve bu nedenle hastalar hayatlarını kaybedebilir (2,17)

Yaş ilerledikçe, beta talasemi majör hastalarında büyüme ve gelişme geriliği gözlemlenir. Maksiller kemiklerde belirginlik, frontal kemik çıkıntısı ile karakterize edilen tipik bir "talasemik yüz" görünümü oluşur. Uzun kemiklerin epifizlerinde erken kapanma sonucunda humerus ve femur gibi kemikler uzayamaz (26).

c. Beta talasemi majör tanısı

Hastalarda, şiddetli anemi ile ilişkili olarak ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerlerinde düşüklük gözlemlenir (MCV: 50-70 fl, MCH: 12-18 pg) (1,27). Hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkabilir (14). Periferik kan yaymasında, hipokromi (santral solukluğu artmış eritrositler), mikrositoz (yapısal olarak küçük eritrositler), poikilositoz (çeşitli şekil farklılıkları), anizositoz (çap farklılıkları), target hücreler, bazofilik noktalanmalar ve özgül normoblastlar gibi çeşitli morfolojik değişiklikler gözlenir. Kemik iliğinde eritroid seride hiperplazi ve normoblastlardaki demir granüllerinde artış gözlenir. Kemik iliğinde eritropoez belirgin bir şekilde artmıştır.

Serum demir düzeyi artmış, demir bağlama kapasitesi azalmış ve transferrin saturasyonu %80'in üzerinde ölçülmüştür. Yapılan kan transfüzyonları ile ferritin düzeyi yükselmiştir. Hemolize bağlı olarak indirekt bilirubin ve laktat dehidrogenaz (LDH) artmıştır. β -Talasemi taşıyıcılığı ve β -Talasemi majör hastalığının tanısında, hematolojik parametreler ve hemoglobin elektroforezi kullanılmaktadır. Hemoglobin elektroforezinde $\beta 0$ talasemi homozigot hastalarda HbA gözlenmezken, HbF düzeyi genellikle %92-95 aralığındadır.

Moleküler tanı çalışmaları, β -talasemi vakalarının genellikle nokta mutasyonları sonucu ortaya çıktığını göstermektedir ve bu mutasyonlardan 200'den fazlası tanımlanmıştır. Ülkemizde en yaygın görülen mutasyon, IVS-I-110 mutasyonudur (28).

d. Beta talasemi majör tedavisi

1. Transfüzyon tedavisi: Beta-talasemi hastalarının tedavisinde ana destekleyici önlem kan transfüzyonudur. Transfüzyon, hemoglobin düzeyini artırarak kanın oksijen taşıma kapasitesini yükseltir ve dokulardaki hipoksiyi engeller. Doku oksijenizasyonundaki iyileşme, normal büyüme ve gelişmenin desteklenmesine katkı sağlar. Eritropoezin baskılanmasıyla birlikte, intestinal demir emilimi azalır (14,25). Yaşamın ilk 10 yılında normal büyümenin devam etmesi, transfüzyon tedavisinin etkili olduğunu gösterir (2). Bu bağlamda, hastalara transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyini en az 9.5 g/dl'nin üzerinde tutacak şekilde düzenli transfüzyonlar (3-5 hafta aralıklarla) ve 10-20 cc/kg dozunda eritrosit süspansiyonu uygulanır. Ancak, transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyi 15 g/dl'nin üzerine çıkartılmamalıdır. Mümkünse taze eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonunun raf ömrü 1 haftayı aşarsa, "2,3-difosfoglisarat" düzeyinin azalabileceği göz önüne alınarak kullanımından kaçınılmalıdır. İlk transfüzyon öncesinde hastaların ABO, Rh ve Rh alt gruplarının tayini yapılmalıdır; bu, gelecekte olası alloimmünizasyon riskini değerlendirmek açısından önemlidir.

Tanı konulduktan sonra hastaların transfüzyon gereksinimleri değerlendirilmelidir. Hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin altına düşerse veya Beta-talasemi intermedia (BTİ) tanısı konmuşsa, büyüme geriliği, ekstramedüller hematopoez belirtileri ve kemik değişiklikleri olsa dahi, hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin üzerinde olsa bile düzenli transfüzyon uygulanmalıdır (1,2,16). İlk 10 yıl içinde yeterli transfüzyon tedavisi ile normal büyüme desteklenir. Daha ileri yaşlarda (13-19 yaş arasında), büyüme geriliği genellikle yetersiz transfüzyondan ziyade endokrin fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Epifizlerin kapanması ve büyümenin tamamlanmasından sonra, hemoglobin düzeyini 8-9 g/dl aralığında tutmak genellikle iyi tolere edilebilir (2).

Transfüzyon ile ilgili komplikasyonlar (14,16):

Kronik ve en önemli komplikasyonu "hemosiderozistir" ve ileride tartışılacaktır. Diğer komplikasyonlar;

Alloimmünizasyon: Minör kan grubu antijenlerine yönelik alloimmünizasyon, beta talasemi hastalarının %20-30'unda gözlenmektedir. Bu durum, anti-E, anti-c ve anti-kell antikorları ile daha yaygın oluşmaktadır. Alloimmünizasyon sonucu oluşan antikorlar, gecikmiş hemoliz belirtileri ve erken transfüzyon ihtiyacına yol açabilir. Nadiren, çok sayıda antikor bulunması nedeniyle uygun transfüzyon kanı bulmak zorlaşabilir. Alloimmün hemolitik anemi, nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyondur. Bu durum, özellikle ileri yaşlarda düzenli transfüzyona başlanan hastalarda daha sık gözlenir.

Febril ve alerjik reaksiyonlar, transfüzyonun en yaygın görülen komplikasyonlarından biridir. Febril reaksiyonlar, transfüzyon sonrası 30 dakika ile birkaç saat içinde ortaya çıkabilir ve sıklıkla lökosit filtrelerinin kullanılmasıyla önemli ölçüde azalmıştır. Alerjik reaksiyonlar ise genellikle IgE aracılığıyla oluşur ve plazma proteinlerinden kaynaklanır. Bu reaksiyonlar hafif veya ağır olabilir; hafif reaksiyonlar genellikle ürtiker, döküntü ve kaşıntı gibi belirtiler verirken, ağır reaksiyonlar stridor, bronkospazm, hipotansiyon veya ölüme kadar gidebilir. Plazma proteinlerinin eritrositlerin yıkanması ile uzaklaştırılabilmesi, alerjik reaksiyonların önlenmesinde etkili bir yöntem olabilir.

Transfüzyona bağlı gelişen akut akciğer hasarı genellikle transfüzyon sonrası ilk altı saat içinde ortaya çıkar. Bu durum, takipne, taşikardi, siyanoz, nefes darlığı ve ateşle karakterizedir. Vericinin lökosit antikorlarının alıcıdaki lökosit antijenleri ile reaksiyonu sonucu oluşan immün kompleksler, pulmoner mikrosirkülasyonda tıkanıklıklara neden olabilir. Tedavi yöntemleri arasında oksijen desteği, steroidler ve diüretikler yer alır. Ağır vakalarda, mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkabilir.

Graft Versus Host Hastalığı (GvHD): İmmünitesi baskılanmış hastalarda, verici lenfositlerinin alıcının dokularına karşı geliştirdiği ciddi bir immün reaksiyon olan Graft-Versus-Host Hastalığı (GvHD), sayıca fazla ve sürekli transfüzyon alan hastalarda ortaya çıkabilir. Bu reaksiyon, transplantasyon öncesi alınan kanın 25 gray ışınlama ile önceden işlenmesi yoluyla önlenabilir. Özellikle akrabalarından alınan transfüzyonlarda veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılacak hastalarda ışınlama uygulanması önerilmektedir.

Akut hemolitik reaksiyon, transfüzyona başladıktan birkaç dakika veya saatler içinde ortaya çıkan ve ateş, titreme, sırt ve bel ağrısı, hemoglobinüri, solunum

sıkıntısı ve şok gibi ciddi ve potansiyel olarak ölümcül olabilen önemli bir komplikasyondur. Bu reaksiyon, hastanın kimliğinin belirlenmesi, kanın tiplendirilmesi veya çapraz karşılaştırma testlerinde yapılan hatalardan kaynaklanabilir. Bu nedenle, her transfüzyon öncesi yeni gelişmiş antikorları belirlemek için çapraz karşılaştırma testlerinin yapılması ve transfüzyon öncesi en az iki tanımlanabilir vericinin doğrulanması önerilmektedir. Bu durum ortaya çıktığında, transfüzyon hemen durdurulmalı, intravasküler volüm artırıcı hidrasyon başlatılmalı ve diüretikler verilerek idrar çıkışı sağlanmalıdır. Hastanın vital bulguları ve idrar çıkışı yakından izlenmelidir. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DİK) açısından izlem yapılmalıdır. Transfüze edilen kanın ve hastadan alınan kan örneğinin derhal konuşularak kan merkezine gönderilmesi ve tekrar incelemelerin yapılması önemlidir.

Geç hemolitik reaksiyon, son yapılan transfüzyondan 5-14 gün sonra ortaya çıkan sarılık ve ani hemoglobin düşüşü ile kendini gösteren bir durumdur. Bu reaksiyon, transfüzyon sırasında tespit edilmemiş veya sonrasında yeni gelişen antikorlardan kaynaklanabilir.

Viral enfeksiyonların bulaşma riski, donörlerin detaylı sorgulanması, ileri serolojik testler ve tarama süreçleri ile azaltılabilir. Hepatit A ve B aşılarının takibi ve düzenli serolojik testlerle donörlerin periyodik olarak taranması önemlidir. Gelişmiş kan bankacılığı uygulamalarında özellikle HIV, Hepatit B-C ve sifiliz için donörlerin titiz bir şekilde taranması yapılmaktadır. Eğer verici, hepatit seyrindeki pencere dönemlerinde ise etken tespit edilemeyebilir. Ayrıca, yeni ortaya çıkan ve henüz bilinmeyen mikroorganizmaların taramasının yapılmaması, transfüzyonlarla ilişkilendirilebilecek enfeksiyon bulaşma riskini her zaman mevcut kılar (14,16)

2. Splenektomi: Dalak, hem yapısal olarak bozulmuş hücreleri temizleyen bir temizleyici işlevi görmekte, hem de bu süreç sonucunda açığa çıkan demiri non-toksik olarak depolayarak biriktiren bir depo görevi üstlenmektedir. Masif splenomegali durumu, lökopeni, trombositopeni ve artan transfüzyon ihtiyacına yol açabilir. Bu durum genellikle düzensiz transfüzyon alan küçük yaş gruplarındaki hastalarda daha sık görülmektedir. Dalak fonksiyonlarının arttığı hipersplenizm durumunda sürekli artan transfüzyon ihtiyacı olur. bu durumda splenektomi (dalağın cerrahi olarak çıkarılması) düşünülebilir. Hemoglobin düzeyini 10 g/dl seviyesinde sürdürebilmek için yılda 200-250 cc/kg'dan fazla saf eritrosit süspansiyonuna olan gereksinim, genellikle hipersplenizm olarak tanımlanmaktadır (16,25). Transfüzyon ihtiyacında bir artış

gözlemlendiğinde, hipersplenizm ile karışabilecek alloimmunizasyon veya donör kanında hematokrit düşüklüğü gibi nedenler araştırılmadan splenektomi kararı verilmemelidir.

Splenektomi kaynaklı potansiyel komplikasyonlar arasında akut portal ven trombozu ve diplococcus pneumoniae, haemophilus influenzae, neisseria meningitidis enfeksiyonları yer almaktadır, çünkü bu mikroorganizmalar kapsüllüdür. Splenektomi cerrahisinden en az 15 gün önce polivalan pnömokok aşısı, meningokok ve haemophilus influenzae aşıları yapılmalı ve bu aşılar splenektomi sonrası da devam edilerek 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Enfeksiyon profilaksisi amacıyla genellikle, splenektomi sonrası oral penisilin tedavisi (günde 2 defa 250 mg) kullanılmaktadır. Penisilin profilaksisi tedavisinin süresi belirlenememiştir. Splenektomi sonrası enfeksiyon riski yaş ile birlikte azalır ancak tamamen ortadan kalkmaz.

Splenektominin beş yaşından sonra planlanması, işlemden 3-6 hafta önce (en az 15 gün önce) pnömokok, meningokok ve h. influenzae aşılarının uygulanması, ardından splenektomi sonrasında penisilin profilaksisinin başlatılması; dalağın bağışıklık sistemi için önemli bir organ olması nedeniyle potansiyel enfeksiyon risklerini azaltabilir (29-31).

Splenektomi sonrasında fatal pnömokok sepsis, yıllar sonra bile ortaya çıkabilir. Splenektomi geçiren hastalarda yüksek ateş görülmesi durumunda, kültür sonuçları alınmaya kadar parenteral antibiyotiklerle agresif bir tedavi uygulanmalıdır (29). Post-splenektomi döneminde lökositoz ve trombositoz gözlemlenebilir. Pulmoner hipertansiyon, post-splenektomi döneminde gelişebilecek önemli ve fatal bir komplikasyondur. Bu nedenle, splenektomi endikasyonu belirlenirken bu potansiyel komplikasyonlara dikkat edilmesi önemlidir (32).

3. Demir şelasyon tedavisi: Beta talasemi majör hastalarında, sıklıkla uygulanan eritrosit transfüzyonları ve artan intestinal demir emilimi, demir birikimine neden olmaktadır (16). Bir ünite eritrosit süspansiyonunda yaklaşık 200 mg demir bulunmaktadır. İnsan fizyolojisinde demir metabolizması, özellikle intestinal absorpsiyon düzeyinde düzenlenir ve fizyolojik atılım mekanizması bulunmamaktadır (2). Bu nedenle, talasemili hastalarda dokularda demir birikimi kaçınılmazdır. Özellikle karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir birikimi gözlemlenir. Bu biriken demir, oksijen radikallerinin oluşumuna katkıda bulunarak

doku hasarına ve organ yetmezliklerine yol açabilir (2). Demir şelasyon tedavisinin yeterince uygulanmadığı durumlarda, kardiyak demir birikimine bağlı olarak hastaların hayatlarının ikinci dekatında erken kayıplara neden olabilir (2,25)

Bu hastalarda demir şelasyon tedavisine, düzenli transfüzyonun ilk bir yılının sonunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin düzeyinin 1000 ng/ml'ye ulaştığında başlanmalıdır (2,33). Karaciğer demir yoğunluğunun belirlenmesi, demir şelasyon tedavisi başlatma kriteri değildir. Demir birikimine bağlı komplikasyonlardan korunmak için serum ferritin düzeyleri 500-1000 ng/ml aralığında sürdürülmelidir (2,16). Düzenli transfüzyon alan hastalarda, serum ferritin düzeyi 500 ng/ml'nin altına düştüğünde, şelatör toksisite belirtileri olmasa bile şelatör dozu düşürülmeli, ancak tedavi kesilmemelidir (30).

İdeal bir demir şelatörü, yüksek afinitesi ve spesifik etkileşim yeteneği ile Fe^{+3} 'i hedef almalıdır. Metabolizması yavaş olmalı, etkin bir şelasyon kapasitesine sahip olmalı, dokulara geçişini optimize etmeli ve demirin geri salınımına engel olmalıdır. Ayrıca, negatif demir dengesini korumalı, aşırı demiri uzaklaştırırken demir bağımlı enzim sistemleriyle uyumlu olmalı ve toksik etkilere neden olmamalıdır. (16).

Desferrioksamin (DFO): Streptomyces pilosus adlı bakteriden elde edilen bir şelatör olan deferasirox (DFO), demire yüksek afinitesi olan bir hegzavalan hidroksilamin olup, taşınabilir bir pompa aracılığıyla 8-12 saatlik subkutan infüzyon ile uygulanmaktadır (34). DFO'nun etkisi, demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürerek vücuttan atma ve serbest radikaller aracılığıyla demirin zararlı etkilerini azaltma yollarıyla gerçekleşir (2). Hemoliz sonucu ortaya çıkan demir, DFO'ya bağlanarak idrarla atılırken, hepatositlerde depolanan demir ise DFO'ya bağlanarak gaita yoluyla atılır (2,16). Uygulanan ilacın dozu, uygulama yolu, demir moleküllerinin boyutu, vücuttaki C vitamini düzeyi ve hastanın şelatör tedavisine uyumu gibi faktörler, ilacın etkinliğini etkileyebilir. DFO'nun yarılanma ömrü yaklaşık 8-10 dakika olup, hızlı plazma klirensi nedeniyle subkutan veya uzun süreli infüzyon yoluyla uygulanabilir (16). Demir birikiminin yoğun olduğu durumlarda, her gün 24 saat boyunca intravenöz (İV) infüzyon, daha etkili şelasyon sağlayabilir. Demir depolarını mobilize eden vitamin C'nin, DFO ile birlikte kullanılması, demir atılımını artırabilir. Bu amaçla, DFO infüzyonuna başlamadan önce hemen po 200 mg vitamin C alınması önerilir (34). Ancak, DFO infüzyonundan bağımsız olarak C vitamini

kullanımından kaçınılmalıdır, çünkü bu durum demiri mobilize ederek serbest radikal reaksiyonlarını artırabilir (2). DFO'nun 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez. Büyüme tamamlanmadan önce, 40 mg/kg/gün dozu aşılmamalıdır. Bu doz, büyüme tamamlandıktan sonra 50 mg/kg/gün eşiğini aşmamalıdır (2).

Bu ilacın yaygın yan etkileri arasında uygulama bölgesinde kızarıklık (eritem) ve derin dokuda oluşan nodüller bulunmaktadır. Yüksek dozlarda kullanımı, nörosensöryel tip işitme kaybına yol açabilir (35). İlerleyici görme bozuklukları, gece körlüğü, renk körlüğü ve görme alanı kaybı gibi etkiler de tanımlanmıştır (36). Bu yan etkiler nedeniyle, hastaların düzenli olarak 6 ayda bir odyometrik (işitme) ve oftalmolojik (görme) muayenelerden geçmeleri önemlidir. Ayrıca, yüksek dozda DFO kullanan ve düşük ferritin düzeyine sahip hastalarda iskelet toksisiteleri, anafilaksi ve pulmoner fibrozis gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle, DFO kullanan hastalarda terapötik indeks hesaplamasının kullanılması önerilmektedir (37).

Terapötik indeks: DFO ortalama günlük doz (mg/kg)/ferritin < 0,025 olmalı.

Bazı mikroorganizmalar, demir alımı için desferrioksamin içerikli şelatörü kullanabilirler (16). Bu duruma örnek olarak yersinia enterocolitica verilebilir. Yersinia enfeksiyonu genellikle ciddi seyretmez, ancak DFO kullanan talasemi hastalarında ölümcül olabilir. DFO tedavisi alan ve sebebi belirlenemeyen ateş gözlenen hastalarda, nedeni belirlenene kadar DFO tedavisi kesilmelidir (39).

Deferipron (DFP): DFP, klinik çalışmaları 1980'li yıllarda tamamlanmış ve 1990'lı yıllarda onaylanarak kullanılmaya başlanan ilk demir şelatörüdür. DFP, bidentate yapısı ve lipofilik özellikleri ile karakterizedir. Lipofilik olması, dokulara daha iyi nüfuz etmesini sağlar. Metabolizmanın bir sonucu olarak glukuronidasyon ile böbrekler yoluyla atılır (40). DFP'nin etkisi, plazmadaki transferrine bağlı olmayan demirin (NTBI) mobilizasyonu ve atılımı üzerinden gerçekleşir. Genellikle, 75-100 mg/kg/gün aralığında bölünmüş dozlar halinde uygulanır (16,33).

Deferipron'un (DFP) yan etkileri arasında nötropeni, agranülositoz, eklemlerde ağrı, şişme, sertlik, ve hareket kısıtlılığı, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, ve karın ağrısı bulunmaktadır. Bu ilacın en ciddi yan etkisi agranülositozdur. DFP kullanan hastaların %0.5-1'inde agranülositoz ve %5'inde nötropeni görülebilir (41). Agranülositoz riski nedeniyle, DFP alan hastalarda haftalık olarak tam kan sayımı ve absolut nötrofil sayımı kontrolleri düzenli olarak yapılmalıdır (42).

Kombinasyon tedavisi: Mekik hipotezine göre, intraselüler demir DFP tarafından şelatlandıktan sonra, plazmadaki güçlü bir şelatör olan DFO ile transfer edilir. DFP ile alınan demir, sinerjistik etki ile normalde DFO'nun etki etmediği yerlerden atılır (43).

International Oral Şelatörler Komitesi'nin önerisine göre, haftada 7 gün boyunca DFP (80-120 mg/kg/gün, 3 dozda) ile birlikte 3 gece boyunca Deferoksamin (DFO) (40-60 mg/kg/gün) kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır. Bu kombinasyon tedavisi, kalp, karaciğer ve diğer organlardan demirin etkili, hızlı ve güvenilir bir şekilde atılmasını sağladığı gösterilmiştir. Özellikle; DFP'nin tek başına yeterli olmadığı, DFO ile uyumsuzluk gösteren, demir yükünün hızlı bir şekilde düzeltilmesi gereken, kök hücre transplantasyonu öncesi ya da ciddi kardiyak demir yükü bulunan hastalarda bu tedavi yöntemi önerilmektedir (16).

Deferasiroks (DFX): DFX, tridentat bir demir şelatörüdür. Bir molekül demiri bağlamak için 2 molekül DFX gerekmektedir (33). Oral kullanımında yarılanma ömrü 8-16 saattir. Demirin dışkı ile atılımı sağlanır (16,33). DFX, oral efervesan tabletler şeklinde 30 mg/kg/gün dozunda günde bir defa sabah saatlerinde kullanılır (44). Cevap alınmadığında doz 40 mg/kg'a çıkartılabilir (33).

Deferasiroks'un yan etkileri arasında serum kreatininde hafif artış (%38, en sık), gastrointestinal yakınmalar (%15.2) ve deri döküntüsü (%10.8) gibi etkiler bulunmaktadır (45). Ayrıca, transaminazların yükselmesi de diğer bir yan etkidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmaması ve 10 katı civarında artış görülmesi durumunda, deferasiroks dozunun 10 mg/kg azaltılması önerilmektedir (33,44). Hafif cilt döküntüleri genellikle tedaviye gerek olmadan kendiliğinden düzelirken, ağır cilt döküntüleri durumunda ilacın kesilmesi ve döküntünün düzeldikten sonra düşük dozlarda ilaca tekrar başlanması, ardından yavaş yavaş dozun artırılması önerilmektedir. (16,33,44).

Ülkemizde ve Dünyada ruhsatlandırılan 3 demir şelatörü kullanılmaktadır (34). Bunlar; DFO, DFP, DFX'tir. Demir şelatörlerinin özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demir şelatör ilaçlarının özellikleri (30)

	Desferrioksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasiroks (DFX)
Molekül ağırlığı	560 kD	139 kD	373 kD
Doz	25-60 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
Uygulama	Subkutan yada İV sürekli infüzyon	Oral, günde 3 defa	Oral, günde 1 defa
Yarı ömrü	20 dk	3-4 saat	8-16 saat
Atılım	İdrar, fekal	İdrar	Fekal
Kardiyak demire etkisi	Uyum sorunu, sürekli infüzyon daha etkin	En etkin, kalp yetmezliğinde DFO ile uygulanır	Kardiyak demiri 3 yıl içinde uzaklaştırır
Yan etkiler	Lokal reaksiyon, allerji, kemik bozukluğu, işitme boz., görme boz., yersinia enf.	GİS yan etkileri, agranulositoz, karaciğer enzim yük., nötropeni, artralji	GİS yan etkileri, döküntü, karaciğer enzim yük., renal yan etkiler
Avantaj	36 yıllık deneyim	Kardiyak demiri en iyi uzaklaştırma	Günde bir uygulama
Dezavantaj	Uygulama ve uyum zorluğu	İlk yılda haftalık kan sayımı takibi	Pahalı

Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu olan Hastalarda Şelasyon Tedavisi:

Talasemi hastalarında erken dönemde yoğun ve etkin bir şelasyon tedavisi, daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Kalp yetersizliği belirtileri ortaya çıkmadan uygulanan etkili ve yoğun tedavi, daha olumlu bir yanıt alınmasına yardımcı olabilir. Bu tedavi yaklaşımıyla, ileri evre hastaların dahi aritmi ve kalp yetmezliği belirtilerinde düzelme gözlemlenebilir. Ağır kalp yetmezliği durumlarında DFO-DFP kombinasyonu tercih edilebilir. Bu tedavide, DFO 50-60 mg/kg/gün dozunda 24 saat sürekli

infüzyon şeklinde uygulanırken, DFP 75-100 mg/kg/gün dozunda oral olarak verilmektedir. Oral DFO tedavisinin kesilmesi sonrasında, labil demirde ani yükselmelerle birlikte kardiyak toksisitenin artma riski bulunmaktadır. Bu endişe nedeniyle, DFO tedavisi bu hastalara infüzyon yoluyla uygulanmaktadır (46,47).

4. Vitamin ve Eser Elementler:

Vitamin C: Vitamin C'nin demir metabolizmasındaki rolü karmaşıktır ve bazen ters etkiler gösterebilir. Özellikle vitamin C düzeyi düşük olan bireylerde, C vitamini kullanımı ile DFO'nun demir uzaklaştırma etkisi artabilir. Aynı zamanda, ferritinin hemosiderine dönüşüm hızını yavaşlatarak demirin şelasyon için daha uygun bir formda kalmasını sağlar. Ancak, bu durum bağırsaklardan demir Emilimini artırabilir ve demirin oluşturduğu lipid peroksidasyonunu tetikleyebilir (48,49). Demir yükü fazla olan hastalarda, vitamin C uygulamasının ardından kardiyak fonksiyon bozuklukları gözlemlenmiştir (50). Bu nedenle, demir yükü yüksek olan hastaların vitamin C kullanımı konusunda dikkatli olmaları ve kontrollü bir şekilde kullanmaları önemlidir.

Vitamin E: Antioksidan özelliklere sahiptir ve lipid membranlarını serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasarlardan korur. Ayrıca, demir aracılığıyla meydana gelen membran hasarını azaltmak için vitamin E takviyesi yapılabilir (51).

Folik Asit: Eritropoezin verimli olmayan artışına bağlı olarak (inefektif eritropoez), transfüzyon almayan veya yetersiz transfüzyon alan hastalarda folik asit kullanımında bir artış gözlemlenmektedir. Folik asit eksikliği, aneminin daha da şiddetlenmesine yol açabilir. Ancak, transfüzyonun etkili bir şekilde uygulanmasıyla hastalarda folik asit eksikliği nadiren ortaya çıkar (52).

Çinko: Yüksek doz DFO kullanımı sırasında eser elementlerin eksikliği görülebilir (54).

5. Kök hücre transplantasyonu: Günümüzde, talasemi majör hastaları için tek küratif tedavi seçeneği, kök hücre transplantasyonudur. Bu tedavi ile, ciddi komplikasyonlar gelişmeden önce, HLA tam uygun bir kardeş vericisi bulunan hastalarda erken dönemde uygulandığında başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Beta-talasemi majör tanısı konan tüm hastaların, tanı sonrasında sağlıklı kardeşlerinin doku grupları araştırılmalı ve bu kardeşlerin donör olma potansiyeli değerlendirilmelidir.

HLA doku grubu tam uygun olan bir kardeş, transplantasyon için en uygun verici olarak kabul edilir. Genellikle kemik iliği, kök hücre kaynağı olarak tercih edilir. Kemik iliği transplantasyonu olan hastalarda başarı oranları %58 ila %91 arasında değişmektedir (55).

Kök hücre nakli ile tedavisi gerçekleştirilen hastalar, transplantasyon sonrası dönemde demir yükü açısından yakından takip edilmelidir. Transplantasyon sonrasında hastanın düzenli transfüzyon ihtiyacı ortadan kalksa da dokularda hala yüksek demir birikimi olabilir ve buna bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu durumda, demir şelasyonu veya flebotomi gibi tedavi seçenekleri düşünülebilir (56).

6. Gen tedavisi: Bu hastalar için umut vadeden bir tedavi yöntemi olarak gen nakli düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında, sağlam genin hematopoetik kök hücrelere transferiyle başarılı gen nakilleri elde edilmiştir (59). β globin geni transfeksiyonu üzerine yapılan çalışmalar deneysel düzeyde sürmektedir (57).

7. Prenatal tanı ve talasemi önleme programı: Burada amaç, hemoglobinopatili çocuk doğumlarını engellemektir. Anne ve babanın taşıyıcı olduğu ailelerin belirlenmesi ve bu ailelerdeki hamile bireylerin erken dönemde prenatal tanı yapan merkezlere başvurması, hemoglobinopatili çocuk doğumlarını önlenebilir kılar. Ülkemizde, talasemi insidansının yüksek olduğu bölgeler ve büyük şehirler başta olmak üzere, tüm evlenecek çiftlerin orak hücre anemisi ve talasemi açısından taranması önerilmektedir. Genetik mutasyonun bilinmediği durumlarda, moleküler düzeyde prenatal tanı mümkün değildir. Bu nedenle, prenatal tanı talebinde bulunan aileler, gebelik öncesinde genetik danışmanlık almalı ve ailede oluşabilecek özgün hastalıklar açısından tetkikler yaptırmalıdır (58).

8. Komplikasyonların izlem ve tedavisi:

Demir birikimi: Vücutta demir birikiminin nedeni; düzenli kan transfüzyonları, inefektif eritropoez ve GİS'ten demir emiliminin artmasıdır (60,61).

İlk olarak, kemik iliği ve retikuloendotelial sistem (RES) hücreleri demir depolamaya başlar. RES hücrelerinin demir depolama kapasitesi dolduğunda, makrofajlardan plazmaya demir salınmaya başlar (62). Ağır demir yükü durumlarında, transferrinin demir taşıma kapasitesi dolar ve transferrine bağlı olmayan demir (NTBI), yani serbest demir, plazmada artmaya başlar. Plazmada transferrin ile bağlı demir hücre

içine giremez, ancak NTBI hücre içine girmeye devam eder. Serbest demirin hücre içine girişi, labil demir havuzunu aşırı genişletir ve oksijen radikallerinin oluşumunu katalizler. Oksijen radikalleri, lipit, nükleik asit ve protein gibi hücresel komponentlerde hasara neden olarak hücre nekrozu ve fibrozise yol açar (2,16,63)

Karaciğer kaynaklı ve demir metabolizmasını düzenleyen bir hormon olan hepsidin, vücuttaki demir miktarının artmasıyla sentezlenir. Hepsidin miktarındaki artış ile beraber, ferroportin adlı hücre yüzey reseptörüne hepsidin bağlanması sonucu ferroportin sayısı azalır. Ferroportin, demirin hücre içine alınımından sorumlu bir reseptördür (65). Hepsidin artışı, demirin hücre içine alınımını, gastrointestinal sistemden demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını azaltarak demir homeostazını düzenler. Normal bireylerde, demir artışı hepsidin düzeyini yükseltir. Ancak, talasemi majör hastalarında, inefektif eritropoez nedeniyle salınan büyüme faktörleri (GDF15 ve TWSG1) hepsidin sentezini azaltır. Bu hastalarda düzenli transfüzyon tedavisi, inefektif eritropoezi baskılayarak hepsidin sentezini artırmaktadır (64,65,66).

Özellikle karaciğer ve miyokard hücrelerinde biriken demir, dokularda hasara ve organ fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda kalp yetersizliği, başlıca ölüm nedeni olarak belirlenmiştir. Karaciğerdeki demir birikimi ise transaminazlarda artışa, fibrozise, uzun dönemde siroza ve hepatoselüler karsinom gelişimine yol açabilir (67). Ayrıca bu hastalarda endokrin organlarda biriken demir nedeniyle endokrin bozukluklar da sıkça gözlemlenmektedir, bunlar arasında büyüme geriliği (%25-33), hipogonadizm (%35-55), hipoparatiroidizm (%4) ve diabetes mellitus (%6-10) bulunmaktadır (68).

Demir birikimi ve MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, karaciğer ve kalp demir yükünün non-invazif bir şekilde belirlenmesi açısından en önemli yöntem olarak kabul edilmektedir (69,70). Manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, doku demir birikiminin değerlendirilmesinde sinyal yoğunluğu oranı yöntemleri ve relaksometri yöntemleri olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Relaksometri yöntemleri, daha uzun süreli olmalarına rağmen relaksasyon mekanizmalarının iyi örneklenmesini sağlayarak daha kesin sonuçlar elde etme avantajına sahiptir. T2* MRG, demir birikiminin orta bölgesel manyetik alan düzensizliklerinden kaynaklandığı bir relaksasyon parametresi kullanarak demir birikimini değerlendirir (70). Bu yöntem, miyokardiyal demirin doğrudan ölçülmesine olanak tanır ve kalp yetersizliği

gelişmeden önce demir birikiminin tespit edilmesi ve tedavi edilmesine yönelik bilgi sağlar. T2* MRG, miyokardiyal demir birikimi, ventrikül işlevleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi parametreleri hesaplayarak detaylı bilgiler sunar (71).

Karaciğer komplikasyonları: Demir metabolizmasında kritik bir rol oynayan organlardan biri karaciğerdir. Demir miktarındaki artışın ilk etkisi genellikle karaciğer Kupffer hücrelerinde birikmeye başlamasıdır. Talasemi majör hastalarında gerçekleşen düzenli transfüzyonlarla artan demir yükü, Kupffer hücrelerinin depolama kapasitesini aşabilir ve karaciğer parankim hücrelerine taşınabilir. Bu durum fibrozis ve siroz gibi ciddi karaciğer hasarlarına yol açabilir (72). Ayrıca, demir birikiminin neden olduğu lipid peroksidasyonu, organel membranlarına zarar verirken; lizozomal fragilitate artar, mitokondriyal oksidatif mekanizma azalır ve mitokondriyal enzim fonksiyon kayıpları oluşabilir, bu da karaciğer hasarına katkıda bulunabilir (16,62,63). Viral hepatitlerin, özellikle hepatit C (HCV) enfeksiyonunun talasemi majör hastalarında mevcut olması, hepatik hasarı daha da artırabilir. Talasemi majör hastalarında, hepatik demir birikimi ile birlikte kronik HCV enfeksiyonu daha şiddetli seyreder. HCV enfeksiyonu geçmiş olan talasemi majör hastalarında demir birikimi daha etkin bir şekilde kontrol edilmelidir (2,16). Hepatit B (HBV) enfeksiyonu da talasemi majör hastalarına kan transfüzyonları yoluyla bulaşabilir. Bu nedenle, talasemi majör tanısı konan hastalar, HBV enfeksiyonu açısından taranmalı ve bulaş olmasa bile yaşa bakılmaksızın transfüzyon öncesi aşılmalıdır. Yıllık olarak hepatit bulaşısı taranmalı, ayrıca serum transaminaz seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir.

Büyüme geriliği: Talasemi majör hastalarında büyüme geriliği, çeşitli faktörlere bağlı olarak %25-33 oranında gözlenebilir (68). Bu durum, kronik anemi, hipersplenizm, demir birikimi, DFO toksisitesi, pubertede gecikme, hipogonadizm, karaciğerde demir birikimi, büyüme hormonu eksikliği veya direnci, beslenme bozuklukları ve genetik predispozisyon gibi etkenlerle ilişkilidir (73). Yeterli tedavi alamayan hastaların yaşadığı ülkelerde, büyüme geriliği genellikle kronik anemi ve beslenme bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak, yeterli tedavi alan hastaların yaşadığı bölgelerde, şelasyon tedavisinin uyumsuzluğuna bağlı olarak demir birikimi, büyüme geriliğinin potansiyel bir nedenidir.

Büyüme hormonu, geceleri artan tarzda pulsatil bir şekilde salınan bir hormondur. Büyüme hormonu eksikliği şüphesi olan hastalarda, tanı amaçlı tek seferlik ölçümler yeterli değildir. Bu nedenle, büyüme hormonu eksikliğini doğrulamak için

uyarı testleri uygulanmalıdır. Tanı için en az iki test yapılmalı ve büyüme hormonu pik değerinin 10 ng/ml altında olduğu gösterilmelidir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri de tanıda yardımcı olabilir. Ancak, büyüme hormonunun uzun süreli kullanımının final boy üzerindeki etkisi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (74,75).

Pubertede gecikme ve hipogonadizm: Gecikmiş puberte, kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında puberte bulgularının ortaya çıkmaması durumuna verilen bir tanıdır. Pubertenin ilk belirtisi genellikle kızlarda meme gelişimi iken, bunu pubik ve aksiller kıllanma takip eder. Erkeklerde ise pubertenin ilk belirtisi testis volümünün 4 ml'ye ulaşmasıdır ve ardından pubik ve aksiller kıllanma, yüz ve vücuttaki diğer bölgelerde tüylenme ile birlikte peniste büyüme görülür. Erkeklerde 16 yaşına kadar testis volümünün 4 ml'nin altında olması, kızlarda ise meme gelişiminin olmaması durumuna hipogonadizm denir. Pubertede gecikme, hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda demir birikimi nedeniyle ortaya çıkabilir. Hipofiz bezinin ön bölgesi, diğer organlara kıyasla serbest radikallere, oksidatif strese ve demir birikimine daha duyarlıdır. Hipotalamus ve hipofiz bezinin aşırı etkilendiği durumlarda hipogonotropik hipogonadizm görülürken, gonadların daha fazla etkilendiği durumlarda hipergonotropik hipogonadizm gözlenir. Talasemi hastalarında kan transfüzyonu almanın yanı sıra, hipogonadizme neden olabilecek diğer faktörler arasında kronik karaciğer hasarı, kronik hipoksi, diabetes mellitus ve çinko eksikliği bulunabilir (73).

Osteoporoz ve osteopeni: Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması durumunu ifade ederken, kemikteki protein yapısının seyrelemesine ise osteopeni denir. Talasemi hastalarında görülen osteoporoz veya osteopeni bir dizi farklı etkenle ilişkilidir. Bu etkenler arasında; inefektif eritropoeze bağlı kemik iliği genişlemesi ve doğal olarak kortikal kemikte incelmeler, hemokromatozis, hipogonadizm, gecikmiş puberte, şelasyon tedavisinin yan etkileri, parathormon-vitamin D aksının bozulması bulunmaktadır (2,16,25). Hastaların kemik dansitesi değerlendirilmelidir ve bu değerlendirme genellikle dual enerji x-ray absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak gerçekleştirilir (76). Pubertal dönemle birlikte başlatılan DEXA taramaları sayesinde osteopenilerin erken teşhisi mümkündür. Bu sayede, zamanında tedavi düzenlenerek hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunmuştur (77).

Osteopeni, progresif ve ilerleyici bir hastalık olup yaşam kalitesini etkileyebilir. Tedavinin temel amacı, osteopeninin oluşumunu engellemektir. Eşlik eden

hipogonadizm durumları tedavi edilmelidir. Hastalara sigara içilmemesi, kalsiyumdan zengin bir diyet benimsemeleri ve düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir. Ayrıca, oral kalsiyum preparatları veya bifosfonatlar gibi tedaviler kullanılabilir. Alendronat, pamindronat, zolendronat gibi bifosfonatların kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir (77). Ancak, bu ilaçların kemik kırık riski ile olan ilişkisi net değildir (115). Bifosfonatların kırık riskini azalttığına dair daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (77).

Hipotiroidi: Şelasyon tedavisi gören hastalarda hipotiroidi sıklıkla gözlenebilir, özellikle talasemi hastalarının %6-16'sında hipotiroidi tespit edilmiştir (78). Talasemi majör hastalarında bu durum daha yaygın olarak görülmektedir. Hipotiroidi, bu hastalarda tiroid bezinde demir birikiminden kaynaklanmaktadır. Genellikle primer hipotiroidizm gözlenir, ancak hipofiz bezinde demir birikimine bağlı olarak gelişen sekonder hipotiroidizm de nadiren görülebilir (79). Tiroid fonksiyon bozukluğu ile serum ferritin düzeyi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (80). Subklinik hipotiroidi genellikle semptomsuz seyreder. Orta ve şiddetli hipotiroidi durumlarında ise büyüme geriliği, kilo artışı, konstipasyon, okul performansında düşüklük, kalp yetersizliği ve perikardiyal efüzyon gibi belirtiler gözlenebilir.

Okul çağındaki çocuklarda, özellikle 12 yaş ve sonrasında tiroid fonksiyonları düzenli olarak yıllık takip edilmelidir. Bu takiplerde serbest T4 ve TSH düzeyleri mutlaka ölçülmelidir. Serbest T4 düzeyi düşük olan ve TSH düzeyi yüksek olan hastalara L-tiroksin tedavisi başlanmalıdır. Bazı durumlarda sekonder hipotiroidide TSH düzeyi normal, serbest T4 düzeyi düşük olabilir (81,82). Bu tür durumlar yakından takip edilmeli ve gerekirse tedavi uygulanmalıdır. Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan hastalar, erken dönemde etkin bir şelasyon tedavisi ile olumlu sonuçlar elde edebilirler (82).

Hipoparatiroidi: Talasemi hastalarında anemi ve demir yüküne bağlı olarak ortaya çıkabilen geç komplikasyonlardan biri hipoparatiroididir. Genellikle hastalarda parestezi şikayetleri ortaya çıkar. Daha ciddi vakalarda ise karın ağrısı, hafıza bozukluğu, tetani, letarji, konvülsiyon veya kalp yetersizliği gibi semptomlar gözlenebilir (2,85).

Patogenezi ileri sürülen olay, paratiroid bezinde artmış demir birikimine bağlı olarak serbest radikallerin artmasıdır. Bu durum, lizozomal ve mitokondriyal membran

hasarına yol açarak, PTH sekresyonunu bozar ve hipoparatiroidiye neden olur (83). Etkin şelasyon tedavisi gören talasemi hastalarında hipoparatiroidi daha az görülür. Bu hastaların kalsiyum düzeyleri düşük, fosfat düzeyleri yüksektir. Parathormon düzeyleri düşük veya normal olabilir. Daha ciddi hipokalsemi ve tetani olan olgulara intravenöz kalsiyum tedavisi önerilir. Ardından, oral vitamin D tedavisi başlanmalıdır. Tedavi sırasında ve sonrasında hiperkalsemi riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Orta derecedeki hipokalsemilerde kalsitriol tercih edilmelidir (2,84).

Diabetes mellitus: Talasemi hastalarında diabetes mellitus (DM) görülme sıklığı %2.3 ila 24 arasında değişmektedir (2,87,88). Yapılan çalışmalar, DM'nin pankreas beta hücrelerinde demir birikimine bağlı hasar sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir (87). Son zamanlarda gerçekleştirilen birçok çalışma, DM'nin uzun süreli hiperinsülinemi ve insülin direncinin neden olduğu kronik insülin sekresyonuna bağlı beta hücre ölümüyle ilişkilendirildiğini ortaya koymaktadır (89). DM tanısı almamış talasemi hastalarında ve normal kan şekeri seviyelerine sahip hastalarda açlık plazma insülin seviyelerinin ve insülin direnci indekslerinin yüksek olduğu belirlenmiştir (90). Bu durum, talasemi hastalarında DM gelişmeden önce insülin direncinin arttığını göstermektedir.

Kardiyak komplikasyonlar: Talasemi hastalarında, düzenli kan transfüzyonları tedavisi uygulanmadan önce yüksek debili kalp yetmezliği sıkça gözlenmekteydi. Bu durum, talasemi hastalarındaki aneminin bir komplikasyonudur. Anemiye ek olarak uzamış doku hipoksisinin, oksijene yüksek affinite gösteren hemoglobin tipleri ve transfüzyon kanındaki düşük 2,3-difosfoglisarat düzeyinin, yüksek debili kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunduğu belirlenmiştir (86).

Talasemi majör tanılı hastaların ölüm sebepleri arasında, kardiyak hemosiderozis kaynaklı ritim bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği öne çıkmaktadır. Kardiyak demir birikimi, başlangıçta ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve iletim sisteminde oluşmaktadır. Bu durum, kalpte hipertrofi, genişleme ve miyokardiyal fibrozise yol açar. Hastalarda genellikle kalp yetersizliği belirtileri 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Ölümün %70'inden fazlasının sorumlusu, artmış demirin neden olduğu kardiyak dekompanseasyondur (91). Demir yükü, kardiyak fonksiyon bozukluğunun temel belirleyicisidir. Hafif kardiyak disfonksiyonu olan olgularda genellikle perinükleer alanlar ve birkaç lif hücresi etkilenirken, belirgin

kardiyak disfonksiyonu olan olgularda çok sayıda miyokardiyal lif hücresi demir depolanması nedeniyle etkilenmiştir (92).

EKG'de PR mesafesindeki uzama, kardiyak yetmezliğin bir belirtisidir. İleri yaşlarda ve yüksek demir yüküne sahip bireylerde, T dalgası anormallikleri gibi geç bulgular da gözlemlenebilir (93). Ritim bozuklukları genellikle 10-20 yaşları arasında atriyal ekstrasistollerle ortaya çıkar. Ventriküler ekstrasistoller ise genellikle 2. dekatın ortalarında gelişir ve zaman içinde sıklığı artabilir (94). Ejeksiyon fraksiyonundaki azalma ile birlikte dirençli aritmilerin varlığı, semptomatik kalp yetmezliğinin bir yıl içinde gelişebileceğine işaret eder. Semptomatik kalp yetersizliği belirtileri ortaya çıktıktan sonra durum genellikle geri dönüşümsüz olduğu için hastalar hızla kaybedilebilir (95). Bu nedenle, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce tanının konması büyük önem taşır. Bu amaçla, 10 yaşını geçmiş tüm transfüzyon bağımlı talasemi hastalarına düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik ekokardiyografi monitorizasyonu, egzersiz radyonükleid sineangiografi ve yıllık kardiyak T2* MRG ile kardiyak durum değerlendirmesi yapılmalıdır (70,96,97).

e. Talasemi hastalarında demir yükünün tespiti

1-Serum ferritin düzeyi: Vücut demir birikimini gösteren serum ferritin düzeyi, vücuttaki demir yükünü belirlemek için yaygın olarak kullanılan kolay, non-invazif ve seri ölçümlerden biridir (41). Bu düzey, özellikle demir depoları ile uyumlu bir korelasyon gösterir. Ferritin düzeylerindeki yükseklik, karaciğer hasarı ve aktif inflamasyon dönemlerinde gözlemlenebilirken, düşüklük durumu C vitamini eksikliği gibi durumlarda ortaya çıkabilir (98). Ferritin düzeylerinin sürekli olarak yüksek kalması, kötü prognoz ile ilişkilidir (99,100). Şelasyon tedavisi uygulandığında ferritin düzeyleri hızla azalır (101). Serum ferritin düzeylerinin 2500 ng/ml'nin altında olması ile, kardiyak komplikasyonların daha az görüldüğü tespit edilmiştir. Bununla birlikte, talasemi hastalarında hedef ferritin değerinin 1000 ng/ml'nin altında olması arzu edilen bir durumdur (2,16,33,34).

2-Karaciğer demir yükü: Vücuttaki demirin büyük bir bölümü karaciğerde depolanır, ve karaciğer demir yoğunluğu, vücut demirinin güvenilir bir göstergesidir. Karaciğer demir düzeyini ölçmek için üç farklı yöntem bulunmaktadır: biyopsi, T2* manyetik rezonans görüntüleme ve biomagnetik karaciğer duyarlılığı (BLS).

Biyopsi yöntemi, karaciğer dokusundaki demiri atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometrisi (AAS, AES) ile kimyasal olarak ölçmeyi içerir. Orta veya şiddetli karaciğer fibrozisi olan durumlarda alınan biyopsi örnekleri, fibrotik bantlar üzerine düştüğünde yanıltıcı bir şekilde düşük demir düzeyi tespit edilebilir. Ayrıca, biyopsi invaziv, ağrılı ve kanamaya neden olabilen bir prosedürdür (16,98).

Demir yükü fazla olan kişilerde ilgili alanlarda magnetik akım değişiklikleri oluşur. BLS, bu manyetik akım değişikliklerini algılayan SQUID sensörleri kullanarak çalışır. Karaciğer demir yoğunluğunu başarılı bir şekilde belirleme yeteneğine sahip olan bu yöntem, pahalı olması ve pratik olmaması nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. (102).

Karaciğer demir yoğunluğu kolay ve non-invaziv bir yöntem olan MRG ile ölçülebilir. Karaciğer MRG ile R2 süreleri hesaplanarak karaciğer demir yükü tespit edilebilir. Normali >6,3 ms'dir. Bu süre 2,7-6,3 ms arasında ise hafif birikim, 1,4-2,7 ms arasında ise orta birikim, <1,4 ms ise ağır birikim olarak değerlendirilir. (106)

Tablo 2. Karaciğer demir yoğunluğunu gösteren MRG R2 süreleri

Karaciğer Demir Yoğunluğu	Karaciğer MRG Relaksasyon Süreleri
Normal	>6,3 ms
Hafif	2,7-6,3 ms
Orta	1,4-2,7 ms
Ağır	<1,4 ms

3-Kardiyak demirin belirlenmesi: Kardiyak demir yükünü belirlemede endomiyokardiyal biyopsi kullanılabilir. Ancak, bu yöntem oldukça invazivdir ve yüksek komplikasyon riski taşır. Ayrıca, demir kalp içinde heterojen bir şekilde biriktiği için, biyopsi alınan bölgeye bağlı olarak yanıltıcı sonuçlar elde edilebilir (16,98).

MRG, kardiyak demir birikiminin non-invaziv olarak belirlenmesinde kilit bir yöntemdir. Bu yöntemle, miyokardiyal demir doğrudan ölçülebilir ve bu sayede kalp yetmezliği gelişmeden önce tedavi imkânı sağlanır. T2* MRG kullanılarak miyokardiyal demir birikimi değerlendirilebilir. Bu ölçümle birlikte ventrikül fonksiyonları ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) da hesaplanabilir. T2* MRG ile belirlenen

relaksasyon süresinin 20 ms'nin üzerinde olması, klinik olarak önemli bir demir birikiminin olmadığını gösterir. Bu sürenin 15-20 ms arasında olması hafif derecede demir birikimini, 10-15 ms arasında olması orta derecede, 10 ms altında olması ise ağır demir birikimini gösterir. Ağır demir birikimi saptanan bireylerin yarısında 1 yıl içerisinde kalp yetmezliği gelişebilir (97, 104, 105). T2* MRG, kalp demir birikiminin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. 10 yaş ve üstü tüm transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında yılda bir T2* MRG önerilir, ancak yapılan çalışmalar, 10 yaş altında da kalp yetersizliği riskinin erken dönemde ortaya çıkabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Bu nedenle, 10 yaş altındaki hastalarda da T2* MRG çalışmaları düşünülebilir (103, 104,105).

Tablo 3. Kardiyak demir yoğunluğunu gösteren T2* MRG relaksasyon süreleri

Kardiyak demir yoğunluğu	T2* MRG relaksasyon süreleri
Normal	>20 ms
Hafif	15-20 ms
Orta	10-15 ms
Ağır	<10 ms

f. Beta talasemi majör hastalarının rutin takibi

Transfüzyon tedavisi alan beta-talasemi hastalarının takip, tedavi ve kontrolleri amacıyla hazırlanmış Türk Hematoloji Derneğinin izlem planı aşağıda verilmiştir.

Tablo4. Beta Talasemi Major hastalarının izlem planı (30)

Tamda	Aylık	3 ayda bir	6 ayda bir	Yıllık	Gerektiğinde
-Hepatit belirleyicileri -HIV -HBV aşısı -Karaciğer testleri -Kan grubu (alt gruplar) -Mutasyon analizi	-Tam kan sayımı -Sistemik muayene -Karaciğer testleri (yüksekse)	Boy, ağırlık, ferritin, kan şekeri, böbrek karaciğer testleri	Kardiyak: Tele, EKG, EKO (gerekirse)	Endokrin (>10y) -sT4, TSH -OGTT -Kemik yaşı ve dansitesi -Puberte değerlendirme -FSH, LH, östradiol, testosteron (gerekirse) Kardiyak: -Tele, EKG, EKO -Holter EKG (gerekirse) -Kardiyak T2* MRG (>10y) Hepatik: -Karaciğer MRG R2 -PZ,aPTZ -Hepatik virüs taraması Göz muayenesi Diş muayenesi İşitme testi	Hepatik: Karaciğer biyopsisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2023 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi departmanında takip edilen, günübirlik yatırılarak düzenli kan transfüzyonu alan ve demir şelasyon tedavisi alan, 22 Talasemi Major hastasını kapsamaktadır. Çalışmaya ait çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Klavuzu'na uygun olarak yazılmıştır.

Veriler, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde yer alan hasta takip dosyaları ve Dursun Odabaş Tıp Merkezi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (mergentech) üzerinden elde edilmiştir.

Hastalar için cinsiyet, yaş, ilaç kullanım öyküsü, tanı zamanı, transfüzyon aralığı, splenektomi öyküsü, hangi şelatör tedavisi uygulandığı gibi bilgileri içeren form oluşturuldu. Hastaların fizik muayeneleri yapılarak (kilo-boy persentil değerleri, kan basıncı, kardiyak üfürüm gibi bulguları kaydedildi. Poliklinik takiplerinde rutin alınan tam kan sayımı ve ferritin değerleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların ferritin değerleri incelendi.

Hastalar kullandığı şelatör ilaç tipine göre sınıflandırılmaya alındı. Çalışmamıza alınan hastalar deferosirox tedavisi kullanmakta idiler. Bu sebeple şelatör tedavisi alan ve şelatör tedavisi almayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Düzenli transfüzyon alan hastalar 15 günde bir alan, 21 günde bir alan, 30 günde bir alan, 60 günde bir alan, 90 günde bir alan, 180 günde bir alan ve almayanlar olarak gruplandırıldı. Kardiyak T2* MRG ile ölçülen relaksasyon süreleri; 20 ms üstü normal, 15-20 ms arası hafif, 7-15 ms arası orta, 7 ms altı ağır demir birikimi olarak sınıflandırıldı.

Hastaların tamamının karaciğer ve kardiyak T2* MRG relaksasyon ölçümleri, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Görüntüler 1.5-T MR (Magnetom Altea, Syngo MR B17; Siemens, Germany) cihazı kullanılarak elde edildi. Çekimlerde standart radyofrekans vücut koili kullanıldı. Her hasta için kardiyak kısa aks ve karaciğer aksiyal ekseninde multi eko zamanlı (kardiyak 8, karaciğer 12 eko zamanlı) T2* parametrik haritalar elde edildi. Kardiyak kısa aks görüntülemeye mid-ventriküler seviyede kalbin uzun eksenine dik olarak EKG tetiklemeli, nefes tutmalı, yağ baskılı multi-ekoGRE- T2* sekansı

kullanıldı. Karaciğer aksiyal imajların görüntü düzlemi MR gantrisine dik ve her iki karaciğer lobunun görülebildiği karaciğerin üst kısmının bir bölümüne yerleştirildi. Kardiyak ve karaciğer T2* haritalama görüntüleri medikal monitörlü multi modalite postprosesing sisteme (Syngo.via, Siemens Healthcare) transfer edildi. Görüntüler 9 yıllık deneyimi olan uzman radyoloji hekimi tarafından incelendi. Kalbin T2* zamanı hesaplaması için interventrikuler septuma çoklu ROI'ler (Region Of Interest) yerleştirildi ve ortalama değer hesaplanıp kaydedildi. Hepatik T2* zamanı hesaplamaları için segment tercihi olmaksızın ancak vasküler yapılar ve artefaktlardan kaçınılarak çoklu ROI'ler kullanıldı ve ortalama değer hesaplanıp kaydedildi. Miyokardiyal T2* zamanı >20 ms normal olarak alındı. 15-20 ms hafif, 10-15 ms orta, 10 ms altı ağır kardiyak demir birikimi olarak kabul edildi (104, 105). Karaciğer T2* zamanı >6,3 ms normal kabul edildi. 2,7-6,3 ms arası hafif, 1,4-2,7 ms arası orta olarak kabul edildi. T2* zamanı <1,4 ms olan olgular ise ağır hepatik demir yüklenmesi olarak kabul edildi (106).

Çalışma yaptığımız süre boyunca Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nin klinik uygulamaları ve iyi laboratuvar uygulamaları kurallarına uyuldu. Çalışmaya alınan tüm çocukların ailelerine çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Bu çalışma; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenerek etik kurul onayı 15.02.2023 tarih ve 05 nolu karar ile alınmıştır.

Çalışmaya ait istatistik veriler SPSS IBM 24.0 paket veri programı ile, %95 güven sınırlarında ($p=0,05$) çalışılmıştır. Sonuçlara ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ile frekans ve yüzdeleri verilmiştir. Normalite testi Shapiro Wilk's ($n<50$) ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama arası kıyaslama bağımsız gruplar t testi ile yapılmıştır. Sürekli ölçüm düzeyine sahip değişkenler arası ilişki korelasyon analizi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler arasında Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenler olması durumunda ise Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak incelenmiştir. Korelasyon grafikleri de yine SPSS IBM 24.0 veri programında hazırlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Hematoloji Polikliniğinde takip edilen 22 Talasemi Major hastası alınmıştır. Hastalarımız 8-18 yaş arasında idi. Yaş ortalamaları $13,2 \pm 3,3$ yıl idi. Hastalarımızın 7'si (%32) kız, 15'i (%68) erkek idi. Hastalarımızın 5 tanesi çalışmamızın öncesinde şelatör tedavisi almış olmasına rağmen halihazırda şelatör tedavisi durdurulmuş hastalardan oluşuyordu. Şelatör tedavisi alan 17 hasta tekli deferosiroks (DFX) tedavisi almaktaydılar. Sadece bir hastamız splenektomi olmuştu. Hastalarımızdan 3 tanesi kemik iliği transplantasyonu olmuştu. Kemik iliği nakli olan hastalarımızın düzenli transfüzyon tedavisi durdurulmuştu. Nakil olan 3 hastamız, biri 6 yıl diğerleri 8 yıl düzenli transfüzyon almışlardı. Halen düzenli transfüzyon alan 19 hastamızın en kısa 15 günde bir, en uzun 180 günde bir transfüzyon ihtiyacı mevcuttu. 180 günde bir transfüzyon ihtiyacı olan 3 hastamız vardı. Bu hastalar kemik iliği transplantasyonu olmuş hastalardı. Medyan olarak 30 günde bir transfüzyon yapılmaktaydı. Boy ve kilo ölçümleri aynı tartı cihazı kullanılarak alınan hastalar Prof. Dr. Olcay Neyzi'nin Türkiye persentil değerleri esas alınarak hesaplanan persentil değerleri 3'ün altında olanlar ve 3'ün üzerinde olanlar olarak gruplandırıldı. Muayene sırasında oskültasyon ile kardiyak muayene yapılarak kardiyak odaklardan üfürüm tespit edilmeye çalışıldı. 2/6 sistolik üfürüm, 3/6 sistolik ve pansistolik üfürümler tespit edildi. Muayene sonucunda kardiyak üfürüm tespit edilenler ve tespit edilemeyenler olarak hastalarımız gruplandırıldı. Ayrıca hastalarımızın palpasyonla batin muayenesinde tespit edilen hepatomegali veya splenomegali varlığı kaydedildi. Traube alanı perküsyonla muayene edildi ve matite alınan olgular splenomegali olarak kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalarımızın hepatomegali tespit edilenlerinde splenomegali de mevcuttu. Tek başına hepatomegali veya splenomegali olan vaka yoktu. O yüzden hepatosplenomegali olanlar ve olmayanlar olarak hastalarımız gruplandırıldı.

Ferritin, karaciğer T2* MRG süresi ve kardiyak T2* MRG süresi ile kadın ve erkek cinsiyet karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucu elde edilen p değerleri 0,05'in üzerinde idi. Dolayısıyla cinsiyetlere göre anlamlı bir farklılık tespit edilemedi.

Tablo 5. Değişkenlere ait temel istatistik değerlendirmesi

		Genel n=22
Yaş	Ort±std.s.	13,2±3,3
Cinsiyet	Kız	7 (%32)
	Erkek	15 (%68)
Transfüzyon sıklığı (n=19)	Medyan (min-max)	30 (15-180)
Hemoglobin	Ort±std.s.	9,6±2,5
Ferritin	Ort±std.s.	1350,1±1049,5
Karaciğer T2* MRG süresi	Medyan (min-max)	5,2 (1,3-24,9)
Kardiyak T2* MRG süresi	Medyan (min-max)	33,7 (18-47)
Kardiyak üfürüm	Yok	9 (%41)
	Var	13 (%59)
Boy persentil	Medyan (min-max)	9,05 (0,03-87)
Kilo persentil	Medyan (min-max)	7,25 (0,04-66)
Boy persentil (grup)	< 3 persentil	8 (%36)
	> 3 persentil	14 (%64)
Kilo persentil (grup)	< 3 persentil	6 (%27)
	> 3 persentil	16 (%73)
Hepatosplenomegali	Yok	6 (%27)
	Var	16 (%73)
%= yüzde, Ortalama±standart.Sapma		

Tablo 6. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG sürelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın (n=7)	Erkek (n=15)	p
Ferritin (ng/ml)	634,08±1176,2	1176,2±1173,95	0,265
Karaciğer MRG (ms)	4,93±9,55	9,55±8,35	0,279
Kardiyak MRG (ms)	5,28±32,3	32,3±5,16	0,360

Fizik muayene ile kardiyak üfürüm tespit edilen 11 hasta vardı. Kardiyak üfürüm tespit edilemeyen hasta sayısı 9 idi. Hastalarımızın birinde pansistolik üfürüm mevcuttu. Diğer hastalarımızda 2/6 mezokardiyak odakta sistolik üfürümleri mevcuttu. Hiçbirinde thrill duyulmadı. Kardiyak üfürüm tespit edilen olgular ve edilemeyen olgular gruplandırıldı. Üfürümü olan ve olmayan hastaların ferritin değerleri, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG süreleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucu biyoistatistiksel olarak tespit edilen p değeri 0,05'in üzerinde olması nedeniyle anlamlı bir farklılık tespit edilemedi.

Tablo 7. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG sürelerinin kardiyak üfürüm varlığı ve yokluğu ile karşılaştırılması

	Üfürüm olmayanlar (n=9)	Üfürüm olanlar (n=13)	p
Ferritin (ng/ml)	1269,99±1299,85	1299,85±919,64	0,795
Karaciğer T2* MRG süresi (ms)	7,46±7,83	7,83±7,84	0,713
Kardiyak T2* MRG süresi (ms)	4,77±33,47	33,47±5,59	0,628

Fizik muayene ile tespit edilen dalak ve karaciğer büyüklükleri olan hasta sayısı 16 idi. Organomegali tespit edilmeyen 6 hastamız mevcuttu. Organomegali olan ve olmayan gruplar oluşturularak ferritin düzeyleri, karaciğer MRG süreleri ve kardiyak MRG süreleri ile karşılaştırıldı. Organomegali olan hasta grubunda karaciğer T2* MRG ile hesaplanan relaksasyon sürelerinde anlamlı farklılıklar tespit edildi (p=0,027). Fizik muayene ile tespit edilen organomegali varlığında karaciğer demir yoğunluğunun arttığını tespit ettik.

Tablo 8. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG sürelerinin hepatosplenomegali varlığı ve yokluğu ile karşılaştırılması

	HSM olan (n=16)	HSM olmayan (n=6)	p
Ferritin (ng/ml)	1601,13±1117,99	370,57±1601,13	0,065
Karaciğer T2* MRG süresi (ms)	6,22±6,09	8,61±6,22	0,027
Kardiyak T2* MRG süresi (ms)	32,68±5,42	4,83±32,68	0,620

Çalışmaya alınan hastaların boy, kilo ve persentil değerleri hesaplanarak kaydedildi. Hastalarımız boy persentil değeri 3'ün altında olanlar ve 3'ün üzerinde olanlar olarak gruplandırıldı. Yine kilo persentil değerleri de 3'ün altında ve üzerinde olanlar olarak gruplandırıldı. Yaptığımız analizlerde ferritin değerleri, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG süreleri ile boy ve kilo persentil değerleri ile yapılan gruplar karşılaştırıldı. Anlamlı bir farklılık tespit edilemedi.

Hastalarımızda rutin olarak bakılan transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri, transfüzyon arası süre ve yaş ile ferritin ve karaciğer-kardiyak T2* MRG süreleri arasındaki korelasyon (ilişki) değerlendirildi. Buna göre transfüzyon aralığı ile ferritin değerleri arasında negatif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki tespit ettik ($p<0,001$). Transfüzyon ihtiyacı artıp, transfüzyon aralıkları kısaltıldıkça ferritin düzeyinin yükseldiği tespit edildi. Yine transfüzyon aralığı ile karaciğer T2* MRG süreleri arasında pozitif yönlü bir ilişki tespit ettik ($p=0,002$). Transfüzyon ihtiyacı azaldıkça yani transfüzyon aralığı uzadıkça, karaciğer T2* MRG süresinin de uzadığı (demir birikiminin azaldığı) tespit edilmiştir. Ayrıca karaciğer T2* MRG süreleri ile transfüzyon öncesi bakılan hemoglobin değerleri arasında da pozitif yönlü, yüksek bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Bu da bize, transfüzyon öncesi bakılan hemoglobin değerlerinin düzeyi ne kadar düşük ise, karaciğer demir birikimi lehine bir risk olduğunu göstermiştir.

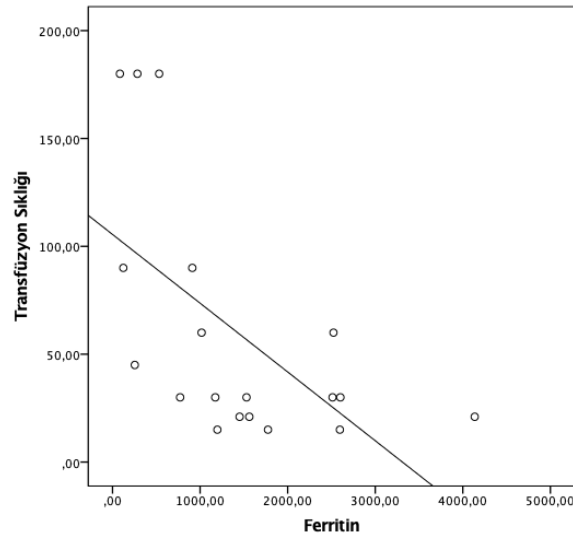
Tablo 9. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG sürelerinin boy ve kilo persentil değerleri ile karşılaştırılması

	Boy persentil <3 (n=8)	Boy persentil >3 (n=14)	p
Ferritin (ng/ml)	1281,58±1120,07	1120,07±859,25	0,180
Karaciğer T2* MRG süresi (ms)	7,99±8,78	8,78±7,52	0,725
Kardiyak T2* MRG süresi (ms)	4,25±32,82	32,82±5,79	0,828
	Kilo persentil <3 (n=6)	Kilo persentil >3 (n=16)	
Ferritin (ng/ml)	1427,25±1318,38	1318,38±926,93	0,823
Karaciğer T2* MRG süresi (ms)	10,34±7,67	7,67±6,48	0,51
Kardiyak T2* MRG süresi (ms)	3,39±32,5	32,5±5,72	0,465

Tablo 10. Ferritin, karaciğer T2* MRG süreleri ve kardiyak T2* MRG süreleri ile yaş, transfüzyon sıklığı ve hemoglobin düzeyleri arasındaki ilişki

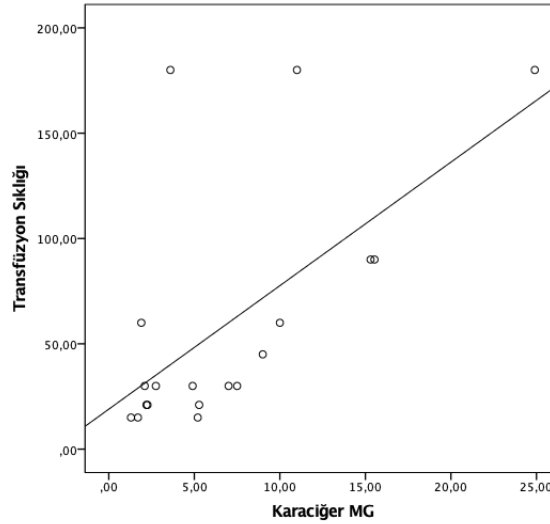
	Yaş		Transfüzyon arası süre		Hemoglobin	
	r	p	r	p	r	p
Ferritin (ng/ml)	-0,09	0,692	-0,683	<0,001	-0,295	0,183
Karaciğer T2* MRG süresi (ms)	-0,155	0,491	0,656	0,002	0,683	<0,001
Kardiyak T2* MRG süresi (ms)	-0,021	0,925	-0,262	0,279	-0,14	0,535

Çalışmaya alınan hastaların ferritin düzeyleri ile transfüzyon aralığı arasındaki ilişkiyi gösteren şekil aşağıda şekil 1’de gösterilmiştir.



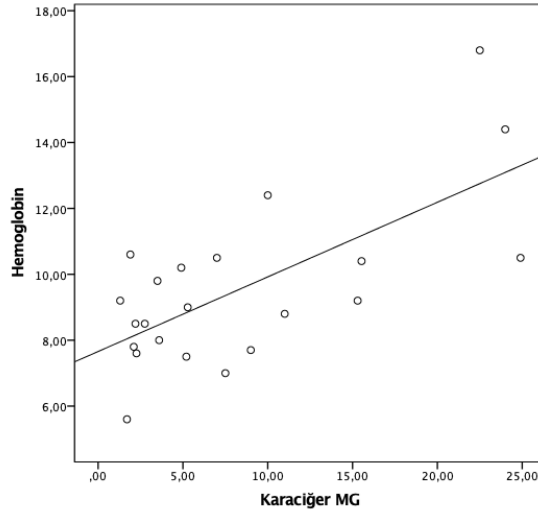
Şekil 1. Ferritin düzeyleri ile transfüzyon aralığı arasındaki ilişki

Karaciğer T2* MRG relaksasyon zamanı ile transfüzyon aralığı arasındaki ilişkiyi gösteren şekil, aşağıda şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Karaciğer T2* MRG relaksasyon zamanı ile transfüzyon aralığı arasındaki ilişki

Karaciğer T2* MRG relaksasyon zamanı ile transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren şekil, aşağıda şekil 3’te gösterilmiştir.



Şekil 3. Karaciğer T2* MRG relaksasyon zamanı ile hemogloblin düzeyi arasındaki ilişki

Ferritin değeri ile karaciğer T2* MRG relaksasyon süresi karşılaştırıldı. Hastalarımızda bakılan ferritin değerleri ve çekilen karaciğer T2* MRG sonucu elde edilen relaksasyon süreleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

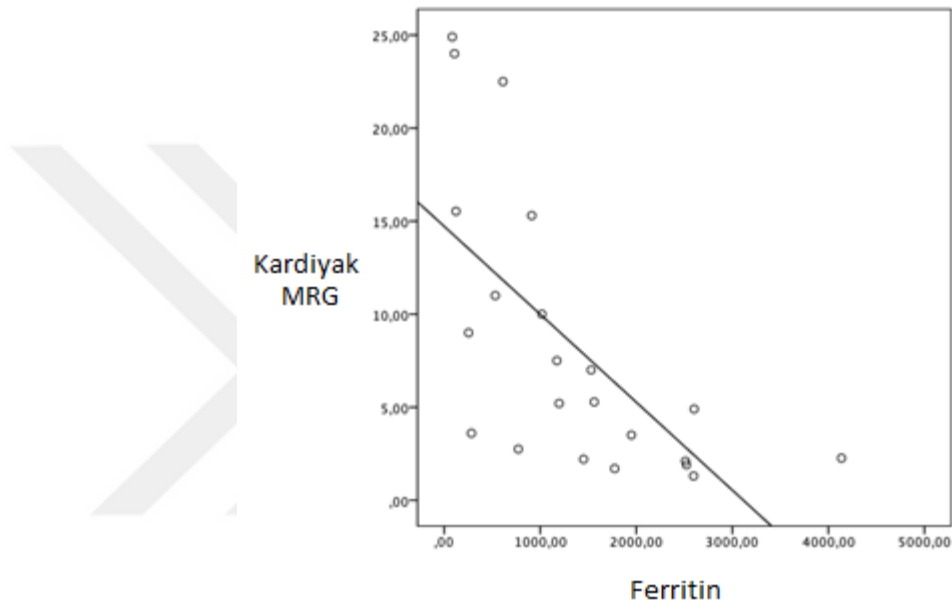
Tablo 11. Ferritin düzeyi ile karaciğer T2* MRG süreleri arasındaki ilişki

	Karaciğer T2* MRG süresi	
	r	p
Ferritin	-0,218	0,330

Çalışmaya alınan 22 hastamızın bir tanesinde kardiyak T2* MRG ile kardiyak demir birikimi saptandı. Geriye kalan 21 hastamızda kardiyak demir birikimi saptanmadı. Ferritin değeri ile kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri karşılaştırıldı. Hastalarımızda bakılan ferritin değerleri ve çekilen kardiyak T2* MRG sonucu elde edilen relaksasyon süreleri arasında negatif yönlü, yüksek bir ilişki tespit edildi. Artan ferritin değerlerinin kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerinde anlamlı bir düşüşe sebep olduğu anlaşıldı ($p<0,001$)

Tablo 12. Ferritin düzeyi ile kardiyak T2* MRG süreleri arasındaki ilişki

	Kardiyak T2* MRG süreleri	
	r	p
Ferritin	-0,781	<0,001



Şekil.4 Ferritin değeri ile kardiyak T2* MRG arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamız; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Çocuk Hematoloji Polikliniğinde takip edilen Talasemi Major hastalarında prospektif olarak kardiyak ve karaciğer T2* MRG çekimlerinin yapılarak serum ferritin düzeyleri ile karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Beta talasemi majör hastaları, ülkemizde evlilik öncesi taramaların yapılmasına rağmen, ülkemizin coğrafi konumu, sık akraba evliliği ve doğum hızında yükseklik gibi nedenlerle önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu hastalarda düzenli kan transfüzyonları ve artmış demir emilimi nedeniyle karaciğer ve kalpteki önemi başta olmak üzere bir çok organda demir birikimi görülmektedir. Bu demir birikimleri hastaların yaşam koşullarını etkileyerek, morbidite ve mortalitelerinin nedeni olmaktadır. Düzenli transfüzyon tedavisi alıp demir şelasyonunu düzenli kullanmayan hastalarda en sık kardiyak demir birikimi nedeniyle ölüm ortaya çıkabilmektedir.

Serum ferritin düzeyi tayini ile seri ölçümler yapılabilir. Non-invaziv bir yöntemdir ve vücutta demir yükü belirlenebilir. Serum ferritin düzeyi, hepatik demir birikimini öngörmeye yeterli olabilmektedir. Ancak; Angelucci ve ark. ve Lam ve ark. yaptıkları çalışmalarda ferritin düzeyinin kardiyak demir birikimini göstermede yetersiz kaldığını beyan etmektedirler (62, 107). Bizim çalışmamızda; serum ferritin düzeyi ile kardiyak T2* MRG süreleri arasında negatif yönlü yüksek bir ilişki tespit ettik. Kardiyak demir birikimini non-invaziv olarak tespit eden kardiyak T2* MRG süreleri, ferritin düzeylerinin artması ile düşme eğilimindedir. Böylece; düzenli transfüzyon alan hastaların ferritin düzeylerinin takibi, şelatör ilaç kullanımının aksaması ile kardiyak demir birikimi riskini artıracaktır. Sıkı takip edilen olgularda, yıllık önerilen kardiyak T2* MRG çekimlerinin, serum ferritin düzeyi artan olgularda erkene alınması, ileride gelişebilecek komplikasyonları engelleme açısından fayda sağlayabilir.

Hastalarımızda karaciğer MRG ile tespit edilen süreleri, serum ferritin düzeyleri ile karşılaştırdık. Tespit ettiğimiz p değerini 0,33 bulduk. Bu bulgular karaciğer demir birikimi ile ferritin arasında bir ilişki olmadığını bize gösterdi. Çalışmaya alınan hastalarda muayene sonucu tespit ettiğimiz hepatosplenomegali bulgusu olanları ve olmayanları gruplara ayırarak ferritin düzeyi, karaciğer MRG süresi ve kardiyak T2* MRG süresi ile karşılaştırdık. Bu karşılaştırmaya ait literatürde yayınlanmış bir çalışmaya rastlamadık. Yaptığımız istatistiksel çalışma sonucu ferritin ile organomegali

varlığı arasında anlamlı sonuçlar elde edemedik ($p=0,065$). Organomegali ile kardiyak T2* MRG süreleri karşılaştırdığımızda istatistiki olarak anlamlı sonuçlar bulamadık ($p=0,628$). Organomegali varlığı ve yokluğu açısından karaciğer T2* MRG sürelerini karşılaştırdığımızda p değeri 0,027 olan anlamlı sonuçlar elde ettik. Buda bize muayene sırasında tespit edilen organomegali varlığının karaciğer demir birikimini düşündüreceğini gösterdi. Bu karşılaştırmanın daha fazla sayıda yapılacak çalışmalarla desteklenmesi kanaatindeyiz.

Hastalarımızın güncel boy ve tartı persentillerini alarak kaydettik. Boy persentiillerini 3 persentil altında ve 3 persentil üzerinde olacak şekilde gruplandırdık. Bu grupları ferritin düzeyleri, karaciğer ve kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri ile karşılaştırdık. Tartı persentillerini de <3 persentil ve >3 persentil olacak şekilde gruplandırarak ferritin düzeyleri, karaciğer ve kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri ile karşılaştırdık. Literatür taramasında talasemi hastalarında boy ve tartı persentillerini ferritin düzeyleri, karaciğer ve kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri ile karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Elde ettiğimiz veriler ışığında yaptığımız istatistiksel çalışmalarda boy persentilleri ve tartı persentillerinin karşılaştırdığımız bulgularla arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

Düzenli transfüzyon tedavisi alan hastalarda demir birikimini engellemek için şelasyon tedavisi uygulanmaktadır. Günümüzde ruhsatlı olarak 3 demir şelatörü mevcuttur. Deferosirox, desferroksamin ve deferopiron bu amaçla kullanılmaktadır (16,33). Hastalarımız deferosirox tedavisi almışlardır. Diğer şelatör ilaçları kullanan hastamız olmadığı için kullanılan ilaçların etkisi ile alakalı karşılaştırmalı istatistiksel çalışma yapmadık.

Son zamanlarda çok daha erken demir birikimlerinin gözlemlendiği literatürde bildirilmiş olmasına rağmen (91,103), MRG çekimlerinde nefes tutma, hareketsiz kalma gibi kooperasyon gerektiren manevraların yapılması 8 yaş altı çocuklarda oldukça güç olduğu için 8 yaş ve üstü çocuklarda çalışmamızı gerçekleştirdik.

Çalışmaya alınan hastaların 7'si kız (%32), 15'i erkek (%62) idi. Hastaların ortalama ferritin değeri $1350,1 \pm 1049,5$ ng/ml idi. Kız olan hastalarımızın ortalama ferritin değeri $634,08 \pm 1176,2$ ng/ml, erkek hastalarımızın ortalama ferritin değeri $1176,2 \pm 1173,95$ ng/ml idi. Hastaların ferritin değerleri açısından cinsiyet ile alakalı istatistiksel bir fark yoktu. Transfüzyon öncesi bakılan hemoglobin ortalama değeri

9,6±2,5 g/dl idi. Hemoglobin değerleri açısından cinsiyet ile değişen anlamlı bir fark bulunamadı.

Borgna-Pignatti ve ark. 1000 ng/ml'nin altındaki ferritin değerlerinde kardiyak komplikasyonların daha az görüldüğünü saptamışlardır (100). Bizim çalışmamızda ferritin düzeyleri ile kardiyak demir birikimi arasında anlamlı istatistiksel fark tespit ettik. Hastalarımızın ortalama ferritin düzeyi 1350,1±1049,5 ng/ml idi. Kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri 33,7(18-47) ms idi. Hastalarımızın tamamının ferritin düzeyleri ile kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerini karşılaştırdık. Korelasyon değerini $p<0,001$ olarak gördük. Borgna-Pignatti ve ark.nın yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar elde ettik. Bu nedenle daha fazla sayıda hasta ile yapılacak kapsamlı çalışmalarda, anlamlı sonuçlar elde edilebileceğine inanıyoruz. Yine Anderson ve ark., ferritin düzeyleri arasında belirgin farklılık olmasa bile kadın hastaların yaşam sürelerinin erkek hastalara göre daha uzun olduğunu ve kalp yetersizliği insidansının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (108). Yaptığımız çalışmamızda ise ferritin değerine göre cinsiyet farkı saptayamadık.

Hastalarımız 8-18 yaş arasında olup; yaş ortalaması 13,2±3,3 yıl idi. Ferritin değerleri 1350,1±1049,5 ng/ml olarak saptandı. Yaş arttıkça ferritin değerlerinin arttığını saptadık. Ancak istatistik çalışmamızda anlamlı bir farklılık göremedik. Akçay ve ark.nın yaptıkları çalışmada yaşı arttıkça hastaların ferritin düzeylerinin arttığını, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözleyemediklerini bildirmişlerdir (109). Yaptığımız çalışmada da yaş arttıkça daha yüksek ferritin düzeyleri gözlemlemize rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamadık.

Hastalarımızın yaşları ile karaciğer ve kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerini karşılaştırdık. Yaptığımız bu istatistiksel çalışmada da yaş ilerledikçe MRG sürelerinin azalıyor olmasını görmemize rağmen anlamlı sonuçlar elde edemedik.

Çalışmaya alınan hastaların transfüzyon sıklığını kaydettik. Hastalarımız en düşük 15 günde bir, en yüksek 180 günde bir transfüzyon tedavisi almaktaydılar. 180 günde bir transfüzyon tedavisi alan 3 hastamız kemik iliği transplantasyonu olmuştu. 1 hastamız 180 gün önce transfüzyon tedavisi almıştı. Halen takip ediliyordu. Ortalama 30 günde bir transfüzyon tedavisi almaktaydılar. Transfüzyon tedavi aralıkları ile ferritin düzeyleri, karaciğer ve kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerini karşılaştırdığımızda ferritin düzeyi ile transfüzyon aralıkları arasında negatif yönlü

yüksek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0,001$). Transfüzyon tedavisinin zaman aralığı azaldıkça ferritin düzeylerinde anlamlı bir yükseklik olduğu sonucuna vardık. Transfüzyon tedavisinin komplikasyonlarından olan ferritin düzeyi yükselmesi olağan bir durum olduğu için istatistiksel olarak tespit ettiğimiz bu ilişki çalışmamızın verilerinin güvenilirliğini göstermektedir. Ayrıca transfüzyon aralıkları ile karaciğer T2* MRG relaksasyon süreleri arasında da pozitif yönlü yüksek bir ilişki tespit ettik ($p=0,002$). Bu da bize transfüzyon ihtiyacının arttığı talasemi hastalarında karaciğer demir birikiminin arttığını gösterdi. Valenti ve ark. transfüzyon sıklığı ile hiperferritinemi olacağını ve bunun karaciğerde kuppfer hücrelerinde demir birikimi ile sonuçlanacağını belirtmişlerdir (117). Böylece Valenti ve ark.nın yaptığı çalışma ile benzer sonuçları tespit etmiş olduk.

Hastalarımızın eş zamanlı ölçülen transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri ile ferritin, karaciğer ve kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerini karşılaştırdık. Ortalama hemoglobin değerleri $9,6\pm2,5$ g/dl idi. Karşılaştırma sonucu istatistiksel olarak anlamlı sonucu karaciğer T2* MRG süresi ile hemoglobin değeri arasında tespit ettik ($p<0,001$). Transfüzyon öncesi hemoglobin değeri ne kadar düşük bir değerde ise karaciğer demir birikimi o düzeyde artmıştır şeklinde yorumladık. Bu amaçla daha fazla sayıda hasta ile yapılacak kapsamlı bir çalışmanın uygun olacağı kanaatindeyiz. Diğer karşılaştırmalarda anlamlı sonuç bulamadık. Erdoğan ve ark. ferritin düzeyi yüksek olan 49 kişi ve ferritin düzeyi normal olan 61 kişi olmak üzere toplam 110 hasta ile yaptıkları çalışmada hemoglobin değeri ile ferritin düzeyini karşılaştırmışlar ve p değeri 0,002 olan anlamlı bir ilişki tespit etmişler (118).

Çalışmamızda kardiyak demir birikiminin cinsiyetlere göre farklılığını araştırdık. Kız hastaların kardiyak T2* MRG süreleri daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edemedik ($p=0,360$). Meloni ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kardiyak demir birikimi açısından cinsiyet ile karşılaştırdıklarında önemli bir farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir (110). Bu açıdan literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar elde ettik.

Hastalarımızın kardiyak T2* MRG ile kardiyak demir birikimleri değerlendirdik. Demir birikimi tespit edilen bir hastamız desferroksamin kullanıyordu. Diğer tüm hastalarımızın kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri 20 ms üzerinde tespit edildi. Bu hastalardan 3 tanesi ilaç kullanmıyordu. Diğer 18 hastamız da demir şelasyonu açısından desferroksamin kullanıyordu. Hastalarımızda diğer şelatör ilaç tipleri

kullanılmadığından karşılaştırma yapılamadı. Pathere ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; 19 talasemi majör hastası, ağır kardiyak demir birikimi saptandıktan sonra 18 ay deferasiroks tedavisi altına alınmış ve kardiyak T2* MRG sürelerinde anlamlı artışlar tespit edilmiş. Sonuç olarak deferasiroks tedavisinin kalp demir birikimini azaltmada etkili olduğu kanısına varılmıştır (111). CORDELIA adlı çalışma 2014'te yayınlanmıştır. Bu çalışmada; 40 mg/kg/gün dozunda deferasiroks ve 50-60 mg/kg/gün dozunda subkutan desferoksamin kullanan 197 talasemi majör hastası karşılaştırılmıştır. Çalışmaya ortalama yaşı 19.8 yıl ve kardiyak T2* MRG relaksasyon süresi 6-20 ms olan hastalar dahil edilmiştir. Bu prospektif randomize çalışmada, 1 yıllık ilaç kullanımı sonrası kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerinde; deferasiroks kullanan grupta 11.2 ms'den 12.6 ms'ye yükseldiği tespit edilirken, desferoksamin kullanan grupta 11.6 ms'den 12.3 ms'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Bu çalışma deferasiroks tedavisinin orta ve hafif derecede kardiyak demir birikimi olan talasemi majör hastalarında desferoksmin ile eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir (112).

Akçay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların yaşı ile kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri arasındaki ilişkiyi incelemişler. Bu çalışmada kardiyak T2* MRG süreleri <10 ms olan gruptaki hastaların yaşlarının 10 ms üzerinde olan gruplara göre daha büyük olduğunu bildirmişler. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (113). Çetinçakmak ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri ile hasta yaşlarının ilişkisi incelenmiş ve anlamlı bulgular elde edilmiştir. Çalışmalarında yaş arttıkça kardiyak demir birikiminin arttığı tespit edilmiş (114). Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması 13,2±3,3 idi. Kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerimizin medyan değeri 33,7 ms idi. En düşük 18 ms, en yüksek 47 ms olarak tespit ettik. Bu ilişkiyi göstermek amacıyla istatistiksel karşılaştırma yaptık (p=0,925). Sonuç olarak yaptığımız çalışmada yaş ile kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Akçay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar elde ettik. Bu konuda daha fazla hasta ile yapılacak kapsamlı bir çalışmanın faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Talasemi majör hastalarında serum ferritin düzeyi ile kardiyak etkilenmeyi karşılaştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek amacıyla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistolik fonksiyonları, holter EKG çekilerek tespit edilen ritim bozuklukları, diastolik fonksiyon bozuklukları ekokardiyografik yöntemlerle veya EKG çekilerek

değerlendirilmiştir. Bu sonuçların serum ferritin düzeyleri ile karşılaştırması yapılarak elde edilen tespitler yayınlanmıştır. Biz bu amaçla muayene sırasında kardiyak üfürüm saptanan hastaların serum ferritin düzeyleri, kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri ile kıyaslamalarını yaptık. Hastaları kardiyak üfürüm tespit edilen ve tespit edilemeyen olarak 2 gruba ayırdık. Kardiyak üfürüm tespit ettiğimiz 11 olgunun ortalama ferritin değeri $1299,85 \pm 919,64$ ng/ml idi. Üfürüm tespit edilemeyen 9 olgunun ortalama ferritin değeri $1269,99 \pm 1299,85$ ng/ml idi. Bu maksatla yaptığımız çalışmadan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edemedik ($p=0,795$). Yine kardiyak üfürümü olan ve olmayan hastaları kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri ile karşılaştırdık. Kardiyak üfürüm tespit ettiğimiz olguların kardiyak T2* MRG sürelerini $33,47 \pm 5,59$ ms olarak tespit ettik. Üfürüm olmayan hastaların kardiyak T2* MRG sürelerini $4,77 \pm 33,47$ ms olarak tespit ettik. Bu verilerle elde ettiğimiz p değeri 0,628 idi. Anlamlı istatistik sonuçları elde edemedik. Ayrıca kardiyak değerlendirme amacıyla ferritin düzeyleri ile kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerinin ilişkisini değerlendirdik. Hastalarımızın ferritin düzeyleri $1350,1 \pm 1049,5$ ng/ml olarak tespit edildi. Kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri ise 33,7 ms (18-47 ms) olarak belirlendi. Şekil 4'te bu ilişkinin grafiği sunulmuştur. Böylece ferritin düzeyleri ile kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri arasında negatif yönlü, yüksek bir ilişki tespit ettik. Bu bulgular bize Ferritin düzeylerindeki artışın kardiyak T2* MRG sürelerinde anlamlı bir düşüşe neden olabileceğini gösterdi. Yani; ferritin düzeylerindeki artış kardiyak demir yükünü artıracaktır. Akçay ve ark. yaptıkları çalışmada serum ferritin düzeyi ile kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. MRG sürelerinin 10 ms'nin altında olan grupların 10 ms'nin üstünde olan gruplara göre ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlar. Ancak bu durumu istatistiksel olarak anlamlı bulamamışlar. Anlamlı fark bulunamamasını 10 ms'nin altında olan gruptaki hasta sayısının az olmasına bağlamışlar (113). Çetinçakmak ve ark. 84 hasta ile yaptıkları çalışmada serum ferritin düzeyleri ile kardiyak T2* MRG relaksasyon sürelerini kıyaslamışlar ve anlamlı sonuçlar elde etmişler (114). Aydınok ve ark. da yaptıkları çalışmada serum ferritin düzeyleri ile kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmişler (115). Delibaş ve ark. serum ferritin düzeyleri ile kardiyak fonksiyonları değerlendirdikleri çalışmalarında anlamlı sonuçlar elde edememişler (116). Biz yaptığımız çalışmada Çetinçakmak ve ark. ve Aydınok ve ark. gibi serum ferritin düzeyleri ile kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri arasında anlamlı sonuçlar elde ettik.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Hematoloji Departmanı Polikliniği'nde takipli 22 talasemi majör hastası ile yapılmıştır.

- 1- Hastalarımızın 10 tanesinde karaciğerde demir birikimi saptandı. Bunlardan 6'sı hafif, 4'ü orta düzeyde demir birikimi idi. Ağır karaciğer demir birikimi olan hastamız yoktu. Sadece bir tanesinde hafif kardiyak demir birikimi mevcuttu.
- 2- Hastaların karaciğer T2* MRG relaksasyon süreleri ortalama 5,2(1,3-24,9) ms olarak saptandı. 7 kız hastada 4,93±9,55 ms iken, 15 erkek hastada 9,55±8,35 ms idi. Cinsiyet ile karaciğer T2* MRG relaksasyon süreleri arasında bir ilişki saptanmadı.
- 3- Hastaların kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri ortalama 33,7(18-47) ms idi. Kızlarda 5,28±32,3 ms iken, 15 erkek hastada 32,3±5,16 ms idi. Cinsiyet ile kardiyak T2* MRG relaksasyon süreleri arasında bir ilişki saptanmadı.
- 4- Karaciğer demir birikimi ile kardiyak demir birikimi karşılaştırıldı ve anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni olarak şelasyon tedavisinin karaciğer üzerinde daha hızlı ve dinamik etkisi olmasına bağlıyoruz.
- 5- Kardiyak demir birikimi 18 yaşında olan hastamızda saptandı. 18 yaşında olan 4 hastamızdan birinde görüldü. İleri yaşlarda kardiyak demir birikimi saptandı.
- 6- Hemoglobin değeri ile karaciğer T2* MRG relaksasyon süreleri arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. Transfüzyon öncesi bakılan hemoglobin değerlerindeki düşüklüğün karaciğer demir birikiminin artması yönünde ilerlediğini düşündük.
- 7- Ferritin düzeylerinde yükselmenin transfüzyon tedavi aralığını kısalttığı yönünde saptadığımız istatistiki bilgileri çalışmamızın güvenilirliği noktasında yorumladık.
- 8- Transfüzyon aralığında daralmanın karaciğer T2* MRG relaksasyon sürelerini kısalttığını gösterdik.
- 9- Muayene sırasında hepatosplenomegali tespit edilen olguların karaciğer demir birikimi ile ilişkisine baktığımızda anlamlı sonuçlar bulduk. Muayenede saptanan hepatosplenomegalilerde karaciğer demir birikimi daha sık olmaktadır şeklinde yorumladık.
- 10- Ferritin düzeyi ile kardiyak T2* MRG arasında istatistiki olarak anlamlı veriler elde ettik. Ferritin düzeyinde yüksekliklerde kardiyak demir birikiminin arttığını saptadık.

7. KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 2001.
2. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nahan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE; Lux SE (eds). Nathan and Oski's hamatology of infacy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009. 1015-1106.
3. Cooley TB, Lee OP. Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Amer Pediatr Soc. 1925;37:29.
4. Kazazian HH Jr. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. Semin Hematol. 1990;27:209-28.
5. Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. Lancet. 1973;21:1:882.
6. Schuman JE, Tanser CL, Péloquin R, de Leeuw NK. The erythropoietic response to pregnancy in beta-thalassaemia minor. Br J Haematol. 1973;25:249-60.
7. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood. 2010;115:4331-6.
8. Duran Canatan, Yeşim Aydınok (eds) Talasemi ve Hemoglobinopatiler tanı ve tedavi. Talasemi federasyonu ve Sağlık Bakanlığı. Antalya: Retma; 2007.
9. Higgs DR. Alpha thalassemia: An Overview, Ed. Stuart Roath, in Current Views on Thalassemia. Harwood Acedemic Publishers, Switzerland. 1992: 31- 40.
10. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusiondependent thalassemias. Haematologica.2013;98:833-44.
11. Oner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kiliç Y, Stoming TA, Reese AL, Kutlar A, Kutlar F, Huisman TH. Beta-thalassemia in Turkey. Hemoglobin. 1990;14:1-13.
12. Basak AN, Tuzmen S. Genetic predisposition to β -thalassemia and sickle cell anemia in Turkey: a molecular diagnostic approach. Methods Mol Biol. 2011;700:291-307.
13. Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Kutlar A, et al. A C $\rightarrow$ T substitution at nt-101 in a conserved DNA sequence of the promotor region of the beta-globin gene is associated with "silent" beta-thalassemia. Blood. 1989;73:1705-11.
14. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;21:5-11.

15. Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. *Am J Clin Pathol.* 1977;67:219-26.
16. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
17. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005 15;353:1135- 46.
18. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2007;13:291-304.
19. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood.* 2010;115:1886-92.
20. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. *Blood Rev.* 2012;26 Suppl 1:S24-7
21. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012 Apr;26 Suppl 1:S3-6.
22. Kazazian HH Jr, Dowling CE, Hurwitz RL, et al. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood.* 1992;79:3014-8.
23. Safaya S, Rieder RF, Dowling CE, Kazazian HH, Adams JG. Homozygous beta-thalassemia without anemia. *Blood.* 1989;73:324-8.
24. Kanavakis E, Wainscoat JS, Wood WG, et al. The interaction of alpha thalassaemia with heterozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 1982;52:465-73.
25. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood.* 2011;118:3479-88. 49
26. Lanskovsky P. Hemoglobinopathies. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th. California, USA, Academic Press. 2011, s: 200-247.
27. Nemeth E. Hepcidin and β -thalassemia major. *Blood.* 2013 ;122:3-4
28. Basak AN. The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: The Boğaziçi university experience. *Hemoglobin.* 2007;31:233-41.
29. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. British Committee for Standards in Haematology. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in

Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol. 2011;155:308-17.

30. Beta Talasemi Tanı Tedavi Klavuzu. Türk Hematoloji Derneği.2011

31. Williams DN, Kaur B. Postsplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. Postgrad Med. 1996;100:195-8

32. Saad GS, Musallam KM, Taher AT. The surgeon and the patient with ßthalassaemia intermedia. Br J Surg. 2011;98:751-60.

33. Sheth S. Iron chelation: an update. Curr Opin Hematol. 2014 Feb 5. [Epub ahead of print]

34. Aydınok Y. Talasemide Demir Yüğü ve Şelasyon. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi;2007:159-173.

35. Albera R, Pia F, Morra B, et al. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassemia. Audiology. 1988;27:207-14.

36. De Virgiliis S, Congia M, Turco MP, et al. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassaemia. Arch Dis Child. 1988;63:250-5.

37. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage.Br J Haematol.1989;73:403-9.

38. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005 15;353:1135- 46.

39. Robins-BrownR, Prpic J. Effects of iron and desferoksamine on infections with Yersinia Enterocolitica.infect immunity.1995;47:774-779. 50

40. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P: A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in betathalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis.Transfusion. 1997 Feb;37(2):135-40.

41. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, Fucharoen S, Cianciulli P, Grady RW, Prossomariti L, Porter JB, Iacono A, Cappellini MD, Bonifazi F, Cassarà F, Harmatz P, Wood J, Gluud C. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. Blood Cells Mol Dis. 2011t 15;47:166- 75.

42. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. Br. J Hematol. 2000;108:305-312.

43. Devanur LD, Evans RW, Evans PJ, Hider RC. Chelator-facilitated removal of iron from transferrin: relevance to combined chelation therapy. *Biochem J.* 2008;409:439-47.
44. Neufeld EJ. Update on iron chelators in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*2010;2010:451-5.
45. Galanello R, Piga A, Alberti D, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia.*J Clin Pharmacol.*2003;43:565-72.
46. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood.* 2012; 120: 3657-3669.
47. Capellini MD, Cohen A, Piga A, Porter J, Taher A (eds). Guidelines for the clinical management of thalassemia 2nd ed. Published by Thalassemia International Federation. Cyprus: Team up Creations; 2007.
48. Cohen A, Cohen IJ, Schwartz E. Scurvy and altered iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med.* 1981;304:158-60
49. Miller DM, Aust SD. Studies of ascorbate-dependent, iron-catalyzed lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys.* 1989;271:113-9. 51
50. Nienhuis AW. Vitamin C and iron. *N Engl J Med.* 1981;304:170-1.
51. Shinar E, Rachmilewitz EA. Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia. *Semin Hematol.* 1990;27:70-82.
52. Robinson MG, Watson BJ. Megaloblastic anemia complicating thalassemia major. *Am J Dis Child.* 1963;105:275-80.
53. Ridley CM. Zinc deficiency developing in treatment for thalassaemia. *J R Soc Med.* 1982;75:38-9.
54. Hajjar FM, Pearson HA. Pharmacologic treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea. *J Pediatr;*125:490-2.
55. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, Baronciani D, Andreani M, Manna M, Nesci S, Lucarelli B, Clift RA, Lucarelli G. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years.*Blood.* 2004;104:1201-3).

56. Unal S, Kuskonmaz B, Hazirolan T, Eldem G, Aytac S, Cetin M, Uckan D, Gumruk F. Deferasirox use after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with beta-thalassemia major: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27:482-9).
57. Drakopoulou E, Papanikolaou E, Georgomanoli M, Anagnou NP. Towards more successful gene therapy clinical trials for β -thalassemia. *Curr Mol Med*. 2013;13:1314-30).
58. Beksac MS, Gumruk F, Gurgey A, Cakar N, Mumusoglu S, Ozyuncu O, Altay C. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:51-5.
59. Rivella S, May C, Chadburn A, Rivière I, Sadelain M. A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human beta-globin gene transfer. *Blood*. 2003;101:2932-9.
60. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*. 1991;324:99-109.
61. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol*. 1996;95:26-36.
62. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl J Med*. 2000;343:327-31. 52
63. Lang F, Abed M, Lang E, Föller M. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Dec 20. [Epub ahead of print]
64. Porter JB. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2009;33:37-45.
65. Gardenghi S, Grady RW, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in β -thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:1089-107.
66. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*. 2007;13:1096-101.
67. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Origa R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:40-7.
68. Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, Mehrvar N, Saberinedjad J, Ghorbani R, Vossough P. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent β thalassemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2008; 25:187-194.

69. Hazirolan T, Eldem G, Unal S, Akpınar B, Gümrük F, Alibek S, Haliloğlu M. Dual-echo TFE MRI for the assessment of myocardial iron overload in beta-thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol* 2010;16:59-62.
70. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med*. 1996;36:16- 20.
71. Noetzli LJ, Ashok Panigrahy, Steven D. Mittelman et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am. J. Hematol*. 2012;87:167-171.
72. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri dergisi* 1995;3:307-25.
73. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res*. 2002;58 Suppl 1:72-9. 53
74. Geffner ME, Karlsson H. Use of recombinant human growth hormone in children with thalassemia. *Horm Res*. 2009;71 Suppl 1:46-50
75. Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy. Evidence for dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion. *Am J Dis Child*. 1987; 141:327-30.
76. Mylona M, Leotsinides M, Alexansrides T, Zoumbos N. Comparison of DXA and trabecular structure in beta thalassemia. *Eur J Haematol*. 2005;74:430-7.
77. Dressner Pollak R, Racachmilewit E, Blumendfeld A, et al. Bone mineral metabolism with thalassemia major. *Br J Haematol*. 2000;111:902-7.
78. Zervas A, Katapodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid*. 2002;12:151-4
79. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, De Sanctis V. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:1090-5.
80. Chirico V, Antonio L, Vincenzo S, Luca N, Valeria F, Basilia P, Luciana R, Carmelo S, Teresa A. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:785-93.
81. Saffari F, Mahyar A, Jalilolghadr S. Endocrine and metabolic disorders in β -thalassemia major patients. *Caspian J Intern Med*. 2012;3:466-72

82. Magro S, Puzzon P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Santis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol.* 1990;84:72-6
83. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:291-3
84. Goyal M, Abrol P, Lal H. Parathyroid and calcium status in patients with thalassemia. *Indian J Clin Biochem.* 2010;25:385-7
85. Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassemia. *Bailliere's Clinical Hematology* 1998; 11:127-46. 54
86. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail.* 2010;3:451-8
87. Li MJ, Peng SS, Lu MY, Chang HH, Yang YL, Jou ST, Lin DT, Lin KH. Diabetes mellitus in patients with thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61:20-4.
88. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, Piga A, Pagano G. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous betathalassemia. *Metabolism.* 1995;44:281-6.
89. 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. *Eur J Pediatr.* 2003;162:139-46.
90. De Assis RA, Ribeiro AA, Kay FU, Rosemberg LA, Nomura CH, Loggetto SR, Araujo AS, Fabron Junior A, de Almeida Verissimo MP, Baldanzi GR, Espósito BP, Baroni RH, Wood JC, Hamerschlak N. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassemic patients. *Eur J Radiol.* 2012 1;81:1465-70
91. Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Yang W, Tan S, Pan H, Long X, He T, Anderson L, Lai Y. How early can myocardial iron overload occur in Beta thalassemia major? *PLoS One.* 2014; 9:e85379.
92. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009; 11: 20 26.
93. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC, Pannone B, Pepe A, Pili M, Bina P, Cianciulli P, De Sanctis V, Maggio A; Society for the Study of Thalassemia and

Hemoglobinopathies (SoSTE). Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:515-25.

94. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994;331:574-8. 55

95. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, Gerardi C, Zuccarelli A, D'Ascola DG, Grimaldi S, Santodirocco M, Campisi S, Lai ME, Piraino B, Chiodi E, Ascioti C, Gulino L, Positano V, Lombardi M, Gamberini MR. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol*. 2013;163:520-7.

96. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med*. 2001;111:349-54.

97. Origa R, Danjou F, Cossa S, Matta G, Bina P, Dessì C, Defraia E, Foschini ML, Leoni G, Morittu M, Galanello R. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2013;163:400-3.

98. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012;120:3657-69.

99. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*. 2004;104:263-9.

100. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89:1187-93.

101. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:543-7.

102. Tokgöz ve ark. Talasemide demir regülasyonu, metabolizması ve demir yükünün tayini. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji*, 2010 sayı 1, syf :74.

103. Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB, Casini T, Chiodi E, Lombardi M, Pepe A. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check ? *Br J Haematol*. 2014;164:579-85.

104. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011;123:1519-1528. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641

105. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, et al. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemia. *Haematologica*. 2008;93:1385-1388. doi: 10.3324/haematol.12759
106. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, Vu KN, Soulières D, Olivié D. et al. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists. *Radiographics*. 2018;38(2):392–412. doi: 10.1148/rg.2018170079.
107. 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. *J Magn Reson Imaging*. 2008 ;28(1):29-33.
108. Anderson LJ, Wonke N, Prescott E, et. al: Improved myocardial iron levels and ventricular function with oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine in thalassemia. *Lancet* 2002; 360: 516 –520.
109. Akcay A, Salcioglu Z, Oztarhan K, Tugcu D, Aydogan G, Ayaz NA, Bornaun H, Sen HS, Akici F, Akdana B. Cardiac T2* MRI assessment in patients with thalassaemia major and its effect on the preference of chelation therapy. *Int J Hematol*. 2014 Jun;99(6):706-13.
110. Meloni A, Restaino G, Borsellino Z, Caruso V, Spasiano A, Zuccarelli A, Valeri G, Toia P, Salvatori C, Positano V, Midiri M, Pepe A. Different patterns of myocardial iron distribution by whole-heart T2* magnetic resonance as risk markers for heart complications in thalassemia major. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 20;177(3):1012-9.
111. Pathare A, Taher A, Daar S. Deferasirox (Exjade) significantly improves cardiac T2* in heavily iron-overloaded patients with betathalassemia major. *Ann Hematol*. 2010;89:405-9.
112. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhoul KM, Elalfy M, Yesilipek A, Kiliç Y, Lawniczek T, Habr D, Weisskopf M, Zhang Y, Aydinok Y. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox versus deferoxamine for myocardial iron removal in beta-thalassemia major (CORDELIA). *Blood*. 2014 Jan 2. [Epub ahead of print].
113. Akcay A, Salcioglu Z, Oztarhan K, Tugcu D, Aydogan G, Ayaz NA, Bornaun H, Sen HS, Akici F, Akdana B. Cardiac T2* MRI assessment in patients with thalassaemia major and its effect on the preference of chelation therapy. *Int J Hematol*. 2014 Jun;99(6):706-13.
114. Çetinçakmak MG, Hattapoğlu S, Menzilcioğlu S, Alan B, Uluca Ü, Uçar A, Söker M, Bilici A. MRI-based evaluation of the factors leading to pituitary iron overload in patients with thalassemia major. *J Neuroradiol*. 2016 Jul;43(4):297- 302.
115. Aydinok Y, Ertürk L, Bayraktaroğlu S, Kara D, Alper H, Özyürek R. Talasemi major olgularında kardiyak demir birikiminin başlangıç yaşı, kardiyak fonksiyonlar, karaciğer demir

yoğunluğu ve serum ferritin düzeyi ile ilişkisi. 7.Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi 24-27 Mayıs 2009 Ankara, P 044, syf 74.

116. Delibaş Y, Aydoğan G, Öztarhan K. Talasemi Majorlu hastalarda kardiyolojik fonksiyonların değerlendirilmesi. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi 2009.

117. Valenti L, Corradini E, Adams L A, Aigner E, Alqahtani S, Arrese M, Bardou-Jacquet E, Bugianesi E, Real J, Girelli D, Hagström H, Henninger B, Kowdley K, Ligabue G, McClain D, Lainè F, Miyanishi K, Muckenthaler M U, Pagani A, Pedrotti P, Pietrangelo A, Prati D, Ryan J D, Silvestri L, Spearman J W, Stål P, Tsochatzis E A, Vinchi F, Zheng M H, Zoller H Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia Nat Rev Endocrinol. 2023

118. Erdoğan H İ, Atalay E, Karaz F, Karaağaç Ö, Öner C Evaluating Serum Ferritin Level's Relation with Metabolic Parameters By Gender: Serum Ferritin as an Acute Phase Reactant Bozok Med J 2019;9(3):50-5