



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA

SERUM NT-proBNP DÜZEYİ,

KALP T2* MRI ve DOKU DOPPLER ÖLÇÜMLERİNİN

KARDİYAK DİSFONKSİYONUN TANISINDA VE TAKİBİNDEKİ YERİ

Dr. Melike SEZGİN EVİM

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA

SERUM NT-proBNP DÜZEYİ,

KALP T2* MRI ve DOKU DOPPLER ÖLÇÜMLERİNİN

KARDİYAK DİSFONKSİYONUN TANISINDA VE TAKİBİNDEKİ YERİ

Dr. Melike SEZGİN EVİM

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Adalet MERAL GÜNEŞ

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş ve Amaç.....	1
Gereç ve Yöntemler.....	39
Bulgular.....	43
Tartışma ve Sonuç.....	60
Kaynaklar.....	67
Kısaltmalar.....	75
Teşekkür.....	76
Özgeçmiş.....	77

ÖZET

Talasemi majorde; kardiyak nedenler hala en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kardiyak demir yükünün ve hasarının erken dönemde, saptanması ve tedavisi çok önemlidir. Talasemi majorlu hastalarda kardiyak durumun belirlenmesinde, serum NT-proBNP, kalp T2*MRI ve doku Doppler yöntemlerinin etkinliğini araştırdık.

Çalışmamıza; sistolik fonksiyonları korunmuş, düzenli şelasyon ve transfüzyon tedavisi alan 33 talasemi majorlu olgu alındı. Kontrol grubu 37 sağlıklı olgudan oluştu. Hastalardan; çalışma başlangıcında ve 6 ay ara ile toplam üç kez serum ferritin ve NT-proBNP düzeyleri ve T2* MRI ve doku Doppler ölçümleri yapıldı. Kontrol grubundan da ferritin ve NT-proBNP çalışıldı ve doku Doppler ölçümleri yapıldı.

Hastalarımızın NT-proBNP düzeyleri kontrollerden farksızdı. Hastaların doku Doppler ölçümlerinde, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar anlamlı derecede kötü idi. Kalp T2* MRI ile doku Doppler ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı. Ancak; kardiyak demir birikimi olan grupta, ET-septal ile T2*MRI arasında negatif korelasyon bulundu. Kalp T2* MRI'da kardiyak demir birikimi saptanmayan hastaların septumdan yapılan doku Doppler ölçümleri kontrollerden farksız iken, sol ventrikül lateral duvarından yapılan ölçümleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kötü bulundu. Hastaların süreç içindeki diyastolik fonksiyonları belirgin olarak kötü etkilendi. Bu kötü etkilene; hem ferritini yüksek olan grupta, hemde T2*MRI >20 ms (demir birikimi olmayan) grupta saptandı.

Sonuç olarak; NT-proBNP, konvansiyonel M-mode EKO'da normal sistolik fonksiyonu olan hastalarda kardiyak etkilenmeyi göstermemektedir. Kanımızca, hastaların kardiyak durumunun belirlenmesi ve şelasyon tedavisi, sadece kalp T2*MRI ölçümlerine göre yapılmamalıdır. Bu hastaların kardiyak fonksiyonlarının doku Doppler ile değerlendirilmesinin, kardiyak komplikasyonları daha iyi yönetilebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Talasemi major, doku Doppler, NT-proBNP, T2*MRI

SUMMARY

THE ROLE OF SERUM NT-proBNP LEVEL, CARDIOVASCULAR T2* MRI and TISSUE DOPPLER MEASUREMENTS IN DIAGNOSING AND FOLLOWING THE CARDIAC DISFUNCTION IN THALASSEMIA MAJOR

Cardiac problems are the most important mortality and morbidity reason in thalassemia major. Treatment of the cardiac iron overload and damage in the early phase of the disease is very important for these patients' prognosis. We evaluated the efficiency of serum NT-proBNP, cardiovascular T2*MRI and tissue Doppler measurements for determining the cardiac status in thalassemic patients.

Thirty-three patients with thalassemia major on regular chelation and transfusion treatment with preserved systolic functions are included into the study. The control group was consisted of 37 healthy persons. In the study group, ferritin, NT-proBNP levels and T2*MRI, tissue Doppler measurement were performed at the beginning and in six month intervals within one year of follow-up. Ferritin, NT-proBNP and tissue Doppler were also determined in control group.

NT-proBNP level in patients were found similar with the controls. Systolic and diastolic functions in tissue Doppler were worse in thalassemics compared to the healthy subjects. There was no correlation between T2*MRI and tissue Doppler measurements. However, negative correlation between ET-septal and T2*MRI scores were found in patients with myocardial iron overload. While septal tissue Doppler measurements weren't different from controls in patients showing no myocardial iron overload in T2*MRI, tissue Doppler measurements on left ventricle lateral wall in the same group were found worse. The diastolic functions in thalassemics were worsened during follow-up. This deterioration was determined both in patients with high serum ferritin level and T2*MRI score >20ms (no myocardial iron overload).

Consequently; we found that serum NT-proBNP had no effect in showing cardiac dysfunction in thalassemics with normal systolic function measured by conventional M-mode ECHO. This study suggested that using only T2*MRI in determining the cardiac status and chelation therapy in these patients were not

sufficient. Cardiac functions would be evaluated better with the addition of tissue Doppler measurements of which would result a better management of cardiac complications in thalassemia major.

Key Words: Talassemi Major, tissue Doppler, NT-proBNP, T2*MRI

GİRİŞ

I. Talasemiler

I.A.Talasemi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Talasemi; hemoglobin yapısını oluşturan globülin sentezindeki kantitatif (sayısal) bozukluk sonucu meydana gelir ve sentezi etkilenen globülin zincirinin adına göre isimlendirilir. En sık görülen talasemi tipleri alfa-talasemi ve beta-talasemidir. Normal erişkinlerde hemoglobinin %96-98'ini HbA ($\alpha_2\beta_2$), %1,5-3,2'i HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) ve %0,6-0,8'i HbF ($\alpha_2\gamma_2$)'den oluşmaktadır (1,2).

Talasemi; "talas" deniz ve "anemia" kansızlık kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş; "Deniz Anemisi" anlamına gelen Yunan asıllı bir kelimedir. Talasemi; Akdeniz havzası, Orta Asya, Afrika'nın tropikal ve subtropikal bölgeleri, Hindistan yarımadası, Güneydoğu Asya ve Malezya'yı içine alan kuşakta sık görülür (3). Bu bölgelerde aynı zamanda sıtma sıklığının da yüksek olması, talasemi ve orak hücre taşıyıcılığının sıtmaya karşı nesiller boyu koruyuculuk sağladığı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda sıtma ile enfekte olmuş talasemi taşıyıcılarında ağır komplikasyonların daha az görüldüğü, enfekte olmuş eritrositlerin immun sistemi daha kuvvetli uyararak yok edilmeyi arttırdığı, yüksek HbF düzeyinin Plasmodium Falsiparum'un çoğalması ve olgunlaşmasını engellediği ve β -talasemi taşıyıcılığının parazitin çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir (4,5,6).

Talasemiler en sık görülen tek gen hastalığıdır. Dünya genelinde talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1,5 iken, yukarıda belirtilen bölgelerde bu sıklık %2,5-25 arasında değişmektedir (7). Ülkemizin içinde olduğu Akdeniz Havzasında β -talasemi daha sık görülmektedir. Türkiye'nin genelinde taşıyıcılık oranı %2,1 olmakla beraber, bazı bölgelerimizde %10'un üzerine çıkmaktadır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin son 5 yılda Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesindeki 16 merkezin yaptığı tarama çalışmalarında toplam 377.339 sağlıklı kişi taranmıştır (8). Bu çalışma

sonucunda taşıyıcılık sıklığı %4,3 (%0,7-%13,6) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Bursa'da talasemi taşıyıcılığı oranı %1,7 olarak saptanmıştır. Günay ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada da Bursa'da talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1,7 olarak bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada; Bursa ilinde yaşayan Bulgar göçmenlerinde sıklık, %12,3 olarak yüksek saptanmıştır.

Talasemi klinik bir hastalık olarak ilk kez 1925'de Amerika'da bir çocuk hekimi olan Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır. Cooley, İtalyan ve Yunan asıllı çocuklarda derin anemi, dalak büyüklüğü, büyüme geriliği ve kemik deformitelerinin olduğu klinik tabloyu tanımlanmış ve uzun yıllar "**Cooley Anemisi**" adı ile de anılmıştır (10).

Alfa globülin geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alır. Çift kopyadır ve diploid hücrelerde 4 adet bulunur. Alfa globülin genini etkileyen 30'dan fazla mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonlar sıklıkla delesyonlar şeklindedir. Bazı mutasyonlar α globin gen ekspresyonunu ortadan kaldırırken (α^0), bazıları da değişik derecelerde gen ekspresyonunu azaltır (α^+). Etkilenen gen sayısı ile ilişkili olarak klinik vermektedir(1,2);

1. Dört α geninden birinin etkilendiği sessiz taşıyıcılık,
2. İki genin etkilendiği α -talasemi taşıyıcılığı,
3. Üç genin etkilendiği HbH
4. Dört geninde etkilendiği hidrops fetalis kliniği (Tablo 1).

Beta globülin geni ise 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. Tek kopyadır ve 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyonlar nokta mutasyonlarıdır. Alfa talaseminin aksine etkilenen gen sayısı ile klinik arasında korelasyon yoktur (1,2). Eğer moleküler defekt β -globin zincir sentezine izin vermiyorsa ise; β^0 -talasemi %5-30 civarında, β -globin zincir sentezi sağlanabiliyorsa β^+ -talasemiden söz edilir (11).

Klinik formları;

1. Sessiz Taşıyıcılık,
2. Talasemi Minör (Trait),
3. Talasemi İntermedia
4. Talasemi Majordur (Tablo 1).

Tablo-1: Talasemilerin klinik olarak sınıflandırılması (2)

Talasemi Tipi	Klinik Bulgular
Sessiz taşıyıcılar (α veya β)	Hematolojik bulgular normaldir
Talasemi Minör (α veya β)	Hafif anemi ile birlikte mikrositoz ve hipokromi
HbH hastalığı (α - Talasemi)	Orta şiddette hemolitik anemi, sarılık ve splenomegali
Hidrops fetalis (α - Talasemi)	Şiddetli anemi nedeni ile in utero ölüm
Ağır Beta Talasemi (Cooley anemisi)	Ağır anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, kemik iliği genişlemesi ve kemik deformiteleri. Transfüzyona bağımlıdır.
Talasemi Major	Transfüzyon bağımlı
Talasemi İntermedia	Düzenli transfüzyon ihtiyacı yoktur

I.B. Beta Talasemilerin Klinik Tipleri

I.B.a. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Sağlıklı fenotip gösterirler. HbA₂ seviyesi normal sınırlardadır. Sıklıkla hafif bir mikrositozları olabilir. Bir kısmında periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisine ait tipik talasemik özellikler görülürken, bir kısmının kan yayması normaldir (2). İtalyan, Bulgar ve Türklerde bu tip fenotipe yol açan en sık mutasyon promotör bölgedeki nokta mutasyonu; -101 pozisyonundaki C→T değişimi ile olmaktadır (12).

I.B.b. Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Beta globülin geninin bir alelinin etkilendiği bu bireyler, klinik olarak hafif anemi dışında asemptomatiktir. Tam kan sayımında hafif eritrositoz (>5 milyon/mm³), mikrositoz (mean cell volume (MCV)<80 fl) ve hafif bir anemi (9-12 g/dl) vardır. Periferik kan yaymasında hipokromi, mikrositoz, target hücreleri görülür. Hemoglobin elektroforezinde HbA₂, HbF veya her ikisi birden artmıştır (1,2). Talasemi taşıyıcılığı en sık demir eksikliği ile karışır.

Her ikisinde de anemi, hipokromi ve mikrositoz vardır. Anizositozu gösteren eritrosit dağılım hacmi, genellikle talasemi taşıyıcılarında normal iken, demir eksikliğinde artmıştır. Transferrin saturasyonu ve ferritin ölçümünün düşük olması demir eksikliğini talasemi taşıyıcılığından ayırt etmede yardımcı olur (13). Tam kan sayımından yararlanılarak, MCV değerinin eritrosit kitlesine bölünerek hesaplandığı “**Mentzer İndeksi**”, yine demir eksikliği-talasemi taşıyıcılığı ayırımında kullanılır (14). Mentzer indeksinin; 13'den küçük olması talasemi taşıyıcılığı, büyük olması demir eksikliği lehinedir. Demir ya da folik asit eksikliği, gebelik, araya giren hastalıklar talasemi taşıyıcılarında aneminin daha derin olmasına neden olabilir (15). Eşlik eden demir eksikliği HbA2 sentezini azaltacağı için, hemoglobin elektroforezinde HbA2 normal olabilir. Bu nedenle, önce demir eksikliği düzeltilip daha sonra hemoglobin elektroforezi ile hastanın değerlendirilmesi gerekir (16).

I.B.c. Beta Talasemi İntermedia

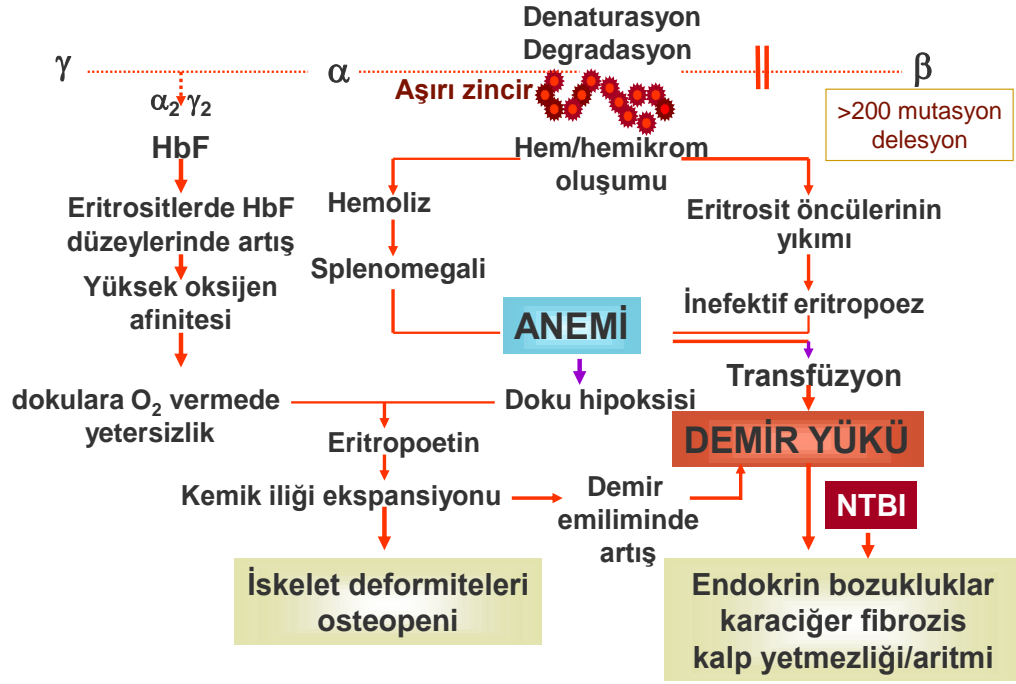
Hastalar homozigot ya da bileşik-çift (compaund) heterozigot olabilir. Talasemi taşıyıcılığı ile transfüzyon bağımlı talasemi major arasında yer alan bu klinik formda hastalar transfüzyonsuz hemoglobin değerlerini >7g/dl seviyesinde tutabilmektedirler. Orta derecede hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali vardır. Klinik olarak hastaların tanınması 2-4 yaşları arasında olup, talasemi majordan daha geç tanı alırlar. Araya giren enfeksiyonların neden olduğu hemolitik ya da aplastik krizler, gebelik, folik asit eksikliği ya da hipersplenizme bağlı olarak anemi derinleşerek transfüzyon ihtiyacı gelişebilir (17,18). Bu hastalar sıklıkla iyi bir büyüme ve seksüel gelişim gösterirler. Bazı talasemi intermedia hastalarında ise; hemoglobin seviyesi > 7g/dl olmakla birlikte gelişme geriliği ve kemik deformiteleri gelişmekte, erken ve düzenli transfüzyonla bu bulgular düzeltilebilmektedir (1,2). Bazı hastalarda masif splenomegali gelişmekte ve buna bağlı pansitopeni tablosu oluşmakta ve splenektomi gerekebilmektedir. Hastalarda ilerleyen yaşlarda kronik anemiye bağlı pulmoner hipertansiyon, artmış demir emilimine bağlı sekonder hemosiderozis ile ilişkili kalp ve karaciğer hasarı gelişebilmektedir (18).

I.B.d. Beta Talasemi Major

Her iki genin de defektif olduğu beta-talasemi sendromudur. Hastalar ya homozigot ya da bileşik-çift (compound) heterozigot olarak talasemi mutasyonunu taşırlar (1,2). Nadiren otozomal dominant kalıtılan talasemi majorlu hastalar da olabilir (19). Kişinin taşıdığı moleküler defektin şiddeti, hastalığın klinik şiddetinin belirleyicisidir. B-globin genindeki bazı mutasyonlarda, γ -globin gen ekspresyonunu etkilenmektedir. Bireyin γ -globülin sentez etme kapasitesi hastanın HbF ($\alpha_2\gamma_2$) düzeyini arttırarak anemiyi hafifletmekte, yine eşlik eden α -talasemi mutasyonu, α ve β zincirleri arasındaki dengesizliği azaltarak hastalığın kliniğini hafifletebilmektedir (20,21). β -talasemilerin büyük çoğunluğu nokta mutasyonları sonucu oluşur. 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Ülkemizde birinci sıklıkta görülen IVS-I-110 mutasyonudur. Bunu IVSI-6, FCS-8, IVS-I-6, IVSII-1, Cd39,-30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (22).

I.C. Beta Talasemi Majorun Patofizyolojisi

Beta globülinin sentezinin azalması ya da olmaması sonucu, eritrosit öncüllerinde göreceli olarak beta globülin ile eşleşemeyen alfa globülin tetramerleri birikmeye ve çökmeye başlar. Hücre çekirdeğinde biriken tetramerler, eritrosit öncüllerinde bölünmeyi engeller. Tetramerlerin sitoplazmada birikimi; hem mekanik hem de oksidatif stres sonucu hücre zarında ve hücre içi iskeletinde hasara neden olur. Mitokondriyal fonksiyonları bozarak artmış kalsiyum girişine ve hücrenin ölümüne neden olurlar. Ayrıca bu tetramerler eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneğini de bozdukları için, bu eritrositler hem kemik iliği hem de dalakta sinüzoidlerde takılmakta ve parçalanmaktadırlar. Hastalarda anemiyi kompanse etmek için artmış eritropoetik aktiviteye rağmen, eritropoetik öncüllerdeki kayıp sonucu hemoglobin sentezi ileri derecede azalmıştır, yani “**inefektif bir eritropoez**” vardır. Artmış medüller eritropoez kemiklerde şekil bozuklukları ve kortikal kemikte incelmelere neden olur. Ağır inefektif eritropoeze bağlı olarak “**eksramedüller**” alanlarda (karaciğer, dalak, lenf nodu vb.) sekonder eritropoez odakları oluşur ve buna bağlı olarak dokularda genişleme olur (şekil 1)(1,2,23).



Şekil-1: Talasemi majorun patofizyolojisi (24)

I.D. Beta Talasemi Majorun Kliniği

Talasemi major ağır anemi, sarılık ve ağır extramedüller hematopoez ile karakterizedir. Hastalar HbF düzeyinin giderek azaldığı ve fizyolojik olarak HbF → HbA değişiminin görülmesi gerektiği infant döneminde (genellikle ilk 6 ay içinde); ağır anemi, solukluk, karında şişlik, sarılık, büyümede duraklama ile bulgu verirler. Transfüzyon başlanmazsa bu hastalığın doğal seyirinde; ağır anemi, ağır gelişme geriliği, ağır hepatosplenomegali, kemik deformiteleri (frontal bölgede belirginleşme, maxillada genişlemeyle birlikte tipik talasemik yüz gelişimi), kortikal kemiklerde incelme ve patolojik kırıklar görülmektedir. Düzenli transfüzyon almayan hastalar, ağır anemiye bağlı kalp yetmezliği ve araya giren enfeksiyonlara bağlı ilk dekada kaybedilmektedirler (1,2,25).

I.E. Beta Talasemi Majorde Laboratuvar Bulgular

Hastalarda anemi (2-8 g/dl) ve ağır bir mikrositoz (MCV 50-60 fl) vardır. Periferik kan yaymasında hipokromi, mikrositoz, normoblastlar, göz yaşı hücreleri, bazofilik noktalanmalar ve target hücreleri görülür. Hastaların kemik iliğinde aşırı artmış bir eritropoez vardır. Eritroid/myeloid oranı 20/1

veya daha fazladır. Serum demiri belirgin şekilde artmıştır. Demir bağlama kapasitesi hafif artmıştır. Transferrin saturasyonu %80 ve üzerindedir. Ferritin yaşa göre artmıştır (1,2,25). Hemoglobin elektroforezinde; transfüzyon almayanlarda genotipe bağlı olarak HbF %20-100, HbA₂ %2-7, HbA %0-80 arasında değişir. β^0 -talasemide HbA yoktur; hemoglobin sadece F ve A₂'den oluşur (1,2).

I.F. Beta Talasemi Majorde Tedavi

1. Transfüzyon
2. Splenektomi
3. Şelasyon
4. HbF düzeyini artıran ilaçlar
5. Vitamin ve eser element desteği
6. Hematopoitik kök hücre nakli
7. Gen tedavisi

1. Transfüzyon tedavisi:

Beta-talasemi hastalarının tedavisinde en büyük destek kan transfüzyonudur. Transfüzyon ile hemoglobin düzeyi yükseltilerek kanın oksijen taşıma kapasitesi artar ve doku hipoksisi azalır. Eritropoetin düzeyi düşerek masif eritroid hiperplazi baskılanır. Doku oksijenasyonu düzelir ve normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasına yardımcı olur. Eritropoezin baskılanması ile birlikte intestinal demir Emilimi azalır (23,25).

Transfüzyonun uygulanmadığı dönemlerde, bu hastalar anemiye bağlı kalp yetmezliği ve araya giren enfeksiyonlara bağlı ilk dekada kaybedilmekteydi. Önceleri hastaların hemoglobin düzeyi 3-4 g/dl'ye düşünce, hastaların hemoglobin düzeyi 6-7g/dl'ye yükselecek şekilde kısıtlı transfüzyonlar yapılmıştır. Ancak bu hastaların da anemiye bağlı kalp yetmezliği ve araya giren enfeksiyonlar nedeniyle ilk 10 yılda kaybedildiği, patolojik kırık ve büyüme-gelişme geriliği görülmeye devam ettiği bildirilmiştir (1). İlk defa 1964'de Wollman ve ark. (26) transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyinin 8,5 g/dl'de tutulmasını tavsiye etmişlerdir. Bu tedavi yaklaşımı ile ilk 10 yıldaki büyüme ve gelişme normal sınırlarda kalmakla birlikte, sonraki 10 yılda transfüzyonel hemosiderozise bağlı büyüme ve gelişmede

duraklama, diyabet, kardiyomiyopati ve karaciğer yetmezliği görülmeye başlanmış ve hastalar 10'lu yaşlarda ağır kardiyak hemosiderozise bağlı komplikasyonlardan kaybedilmiştir (27). Hastaların karşılaştığı ağır hemosiderozis sorunu, 1970'li yılların başında "Desferoksaminin" kullanılmaya başlaması ve etkinliğinin kanıtlanması ile farklı bir boyuta taşınmıştır (28).

Piomelli ve ark. (29) 1974 yılında hemoglobin düzeyinin 10 g/dl üzerinde, ortalama 12 g/dl'de sürdürülmesini tavsiye etmişlerdir. "Hipertransfüzyon" olarak adlandırılan bu rejim ile normal büyüme ve gelişme sağlanmış, hepatosplenomegali sınırlandırılmış, kemik anormallikleri önlenmiş, intestinal demir absorpsiyonu azaltılmıştır. 1980 yılında Propper ve ark. (30); "Süpertransfüzyon" programı olarak adlandırılan pretransfüzyon hemoglobin değerinin, 12 g/dl'nin üzerinde ortalama olarak 14 g/dl'de tutulmasını önermişlerdir. Bu şekilde doku hipoksisi daha etkin şekilde giderilmiş, fakat hipertransfüzyona üstünlüğü olmadığı ve demir yüklenmesinin çok fazla olduğu gösterilmiştir.

Transfüzyonla amaçlanan, doku hipoksisinin düzeltilerek normal büyüme-gelişmenin sağlanması ve ekstramedüller hematopoezin baskılanmasıdır. Dünya Talasemi Federasyonu'nun da önerisi, pretransfüzyonel hemoglobin düzeyinin 9,5-11,5 g/dl arasında tutulması, posttransfüzyonel hemoglobin seviyesinin ise 16 g/dl'yi geçmemesi şeklindedir. Böylece, hem doku hipoksisi giderilmekte hem de ekstramedüller hematopoez baskılanmaktadır (31).

Tanı aldıktan sonra hastaların transfüzyon gereksiniminin olup olmadığının değerlendirilmesi: Hastaların hemoglobin değeri 7 g/dl altına düşürüyorsa ya da talasemi intermedia olup; hastanın büyüme geriliği, ekstramedüller hematopoez bulguları ve kemik değişiklikleri mevcut ise, hemoglobin düzeyi 8-9 g/dl olsa da düzenli transfüzyona başlanması gereklidir (1,2,32). İlk dekatta yeterli transfüzyon rejimi ile normal büyüme sağlanır. Daha büyük yaşlarda (13-19 yaş), büyüme geriliği yetersiz transfüzyondan daha çok endokrin disfonksiyonla ilişkilidir. Epifizler kapanıp büyüme tamamlandıktan sonra hemoglobin düzeyinin 8-9 g/dl tutulması iyi

tolere edilebilir (2). İlk transfüzyondan önce; mutlaka hastaların ABO ve Rh alt gruplarının tayin edilmesi, daha sonra karşılaşılabilecek alloimmünizasyon için önemlidir.

Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonunun raf ömrünün bir haftayı geçmiş olması “2,3 difosfogliserad” düzeyi düşük olacağı için önerilmez. Mümkün olduğunca taze eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Bazal hemoglobin düzeyine göre hesaplanan eritrosit süspansiyonu miktarı ile 2-4 hafta arasında hastaların transfüzyonu yapılır. Eritrosit süspansiyonunun raf ömrünü uzatmak için eklenen koruyucu çözeltilerin içeriğine bağlı olarak hematokrit düzeyi değişmekte; bu da verilecek eritrosit süspansiyon miktarını etkilemektedir. Verilen eritrosit süspansiyonunun hematokrit düzeyi ve hastada hedeflenen hemoglobin düzeyine göre; transfüze edilmesi gereken eritrosit süspansiyon miktarı hesaplanabilir (tablo 2)(32).

Tablo-2: Hastada hedeflenen hemoglobin değeri ve verilecek eritrosit süspansiyonunun hematokrit değerine göre transfüzyon miktarının hesaplanması (32).

Hedeflenen Hemoglobin Artışı	Eritrosit Süspansiyonundaki Hematokrit Düzeyi			
	%50	%60	%75	%80
1 g/dl	4,2 ml/kg	3,5 ml/kg	2,8 ml/kg	2,6 ml/kg
2 g/dl	8,4 ml/kg	7 ml/kg	5,6 ml/kg	5,2 ml/kg
3 g/dl	12,6 ml/kg	10,5 ml/kg	8,4 ml/kg	7,8 ml/kg
4 g/dl	16,8 ml/kg	14 ml/kg	11,2 ml/kg	10,4 ml/kg

2.Splenektomi

Dalak hem bozulmuş yapıdaki hücreleri ortadan kaldıran bir temizleyici, hem de açığa çıkan demiri toksik olmayan şekilde biriktiren bir depo gibi görev görür. Masif splenomegali; lökopeni, trombositopeni ve artmış transfüzyon ihtiyacına neden olur. Daha çok düzensiz transfüzyon alan küçük hastalarda görülür. Splenektomi için endikasyon, hipersplenizm nedeni ile giderek artan transfüzyon ihtiyacıdır. Hemoglobin düzeyinin 10

g/dl'de devam ettirilebilmesi için yıllık 200-250 ml/kg'dan fazla saf eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olması, genellikle hipersplenizm olarak tanımlanır (23,32). Artmış transfüzyon ihtiyacını hipersplenizme bağlamadan ve splenektomi kararı vermeden önce, diğer nedenler (alloimmünizasyon, donör kanındaki hematokrit değerinin düşüklüğü gibi) araştırılmalıdır.

Küçük çocuklarda splenektomi sonrası artmış sepsis riski nedeni ile cerrahi 5 yaşından sonraya ertelenmelidir. Splenektomiden önce polivalan pnömokok aşısı, meningokok ve haemophilus influenza aşıları yapılmalı ve bu aşular beş yılda bir tekrar edilmelidir. Splenektomi sonrası oral penisilin tedavisi (günde iki defa 250mg) genellikle enfeksiyon profilaksisi için kullanılır. Penisilin profilaksisinin ne kadar kadar sürdürüleceği net değildir. Splenektomi sonrası enfeksiyon riski yaş ile birlikte azalır, fakat kaybolmaz. Yıllar sonra bile ölümcül pnömokok sepsisi gelişebilir. Splenektomili hastalarda gelişecek yüksek ateş, kültür sonuçları çıkana kadar agresif olarak parenteral antibiyotiklerle tedavi edilmelidir (33).

3.Şelasyon tedavisi

Demir şelasyonu, düzenli kan transfüzyonu 1.yılıni doldurduğunda ve/veya serum ferritin düzeyi 1000 mg/dl'ye ulaştığında ve/veya karaciğer demir yoğunluğu 3,2 mg/g kuru ağırlığına ulaştığında başlatılır (32).

Desferoksamin (Desferal®, DFO): 6 değerlikli hidroksilamindir ve demire afinitesi yüksektir. DFO'nun 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanması ile talasemik olguların yaşam süreleri ve kaliteleri iyileşmiş ve yaşam süreleri dördüncü dekadın ortalarına kadar uzamıştır. Şelasyon tedavisinin uygulamaya girmesi, hipertransfüzyon tedavisinden sonra bu hastaların izleminde önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. DFO ile kardiyak hastalık geciktirilir veya önlenir, enfeksiyona yatkınlık azaltılır, yaşam kalitesi belirgin şekilde yükselir (34,35). Demir atılımı esas olarak idrardan olsa da, yüksek dozlarda safra yollarıyla da olur. İntravenöz, intramusküler veya subkutan uygulandığında aktiftir. Haftada 5-6 defa geceleri pompa ile, 30-40 mg/kg dozunda, 8-12 saatlik subkutan infüzyonla uygulanır (32,36).

DFO'nun en sık görülen yan etkisi uygulama yerindeki eritem ve subkutan nodüllerdir. Özellikle yüksek dozlarda nörosensöriyel tipte işitme

kaybı yapabilmektedir (37). Görmede ilerleyici yetersizlik, gece körlüğü, renk körlüğü ve görme alanı kaybı tanımlanmıştır (38). Bu nedenle, hastaların düzenli olarak 6 ayda bir odiyometrik ve oftalmolojik muayenelerinin yapılması gereklidir. Bundan başka iskelet toksisiteleri, yersinia enterokolitica sepsisi, anafilaksi, pulmoner fibrozis bildirilmiştir. Bu yan etkilerin görüldüğü hastalar, genellikle yüksek dozda DFO kullanan veya düşük ferritin düzeyi olan bireylerdir. Bu nedenle DFO kullanan hastalar için, DFO terapötik indeks hesabın kullanılması önerilmektedir (39).

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

Deferipron (Feriprox®, DFP): DFO'nun sürekli ve subkutan olarak kullanılması, özellikle ergenlik dönemiyle birlikte tedaviye uyumda güçlüklerle sebep olmuş, bu da araştırmacıları oral demir şelatörleri arayışlarına sürüklemiştir. İlk kullanıma giren oral demir şelatörü "Deferipron'dur". 1980'li yıllarda klinik çalışmaları başlamış ve 1990 sonlarında ruhsat almıştır. Standart tedavinin yetersiz kaldığı, tolere edilemediği veya kabul edilemez olduğu demir yükünün tedavisinde kullanılabilen oral demir şelatörüdür. DFP'nun 75 mg/kg/gün 3 dozda başlanması önerilir. Bu dozların yetersiz bulunması halinde doz 100 mg/kg/gün'e yükseltilebilir (36). DFO-demir kompleksi lipofilik olduğundan membrandan kolaylıkla geçer ve dokulardaki toksik demirin atılmasını sağlar. DFO'ya göre kalpteki demiri daha iyi attığı gösterilmiştir (40,41). En önemli yan etkileri nötropeni (%5), agranülositoz (%0,6), kas ve eklem ağrıları (%10), gastrik (%6) yan etkileridir (42). Agranülositoz nedeni ile haftalık olarak kan sayımı önerilir (32).

Kombinasyon tedavi: Transferrinden DFP ile alınan demir, DFO'ya götürülerek normalde DFO'nun etki etmediği yerlerden, sinerjistik etkiyle demirin atılması sağlanmaktadır (43). Uluslararası oral şelatörler komitesi tarafından haftada 7 gün DFP (80-120 mg/kg/gün, 3 dozda) ve 3 gece DFO (40-60 mg/kg/gün) ile yapılan kombinasyon tedavilerinin; kalp ve diğer organlardan demirin atılmasında hızlı, etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Özellikle DFO'ya uyumsuz, DFP'nin tek başına etkin olmadığı, demir yükünün hızla azaltılması gereken hastalarda (kök hücre transplantasyonu öncesi ya da ağır kardiyak yükü olanlar) önerilmektedir (32).

Deferasiroks (Exjade®, DFX): İki yaş ve üzerindeki transfüzyonel hemosiderozisi olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere, 2005 yılında onay almıştır. Önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür. DFX ve metabolitleri vücuttan öncelikle dışkı yoluyla uzaklaştırılır (36). En sık görülen yan etkileri; deri döküntüsü (%10,8), serum kreatininde hafif artma (%38), gastrointestinal sistem (GİS) (%15,2) yakınmalarıdır (44). DFX'in kalp hücreleri ve subsellüler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir. Ancak yeni yayınlar önerilen 20-30 mg/kg dozunun idame demir atılımını sağladığı (transfüzyonla gelen rutin demir yükü), demir birikimin ağır olduğu özellikle kardiyak demir yükü yüksek olan hastalarda, dozun 40 mg/kg'a artırılmasını önermektedir (45,46).

Tablo-3: Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri (36)

	Desferoksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasirox (DFX)
Molekül ağırlığı	560	139	373
Doz	40 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
Uygulama	Subkutan ya da İV Sürekli infüzyon	Oral günde 3 defa	Oral günde 1 defa
Yarı Ömrü	20 dakika	1-3 saat	8-16 saat
Atılımı	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,alerji, kemik bozukluğu, işitme ve retinal, Yersinia enfeksiyonu	GİS* yan etkileri, Agranülositoz, karaciğer enzim yüksekliği, nötropeni, artralji,	GİS* yan etkileri, döküntü, karaciğer enzim yüksekliği, renal yan etkiler.
Avantaj	36 yıllık deneyim	Kardiyak demiri en iyi uzaklaştırması	Günde bir uygulama
Dezavantaj	Uygulanım ve uyum zorluğu	İlk yılda haftalık kan sayımı takibi	Pahalı

*GİS: Gastrointestinal sistem.

4. Vitamin ve eser elementler:

Vitamin-C: Demir metabolizması ve şelasyon tedavisinde vitamin-C'nin rolü karışık ve ters etkilidir. Özellikle C-vitamini düşük olanlarda, C-vitamini uygulanması DFO'nun demir atıcı etkisini artırır. Ferritinin hemosiderine dönüşüm hızını geciktirir ve demirin şelasyon için daha uygun formda kalmasına izin verir. Ancak bağırsaklardan demir emilimini ve demirin yarattığı lipid peroksidasyonunu artırır (47,48). Özellikle demir yükü fazla olan hastalarda vitamin-C uygulanmasından sonra kardiyak fonksiyonların bozulduğu gözlenmiştir (49). Bundan dolayı özellikle yüksek demir yükü olan hastalar, kendi başlarına vitamin-C almamaları konusunda uyarılmalıdır.

Vitamin-E: Antioksidandır, lipid membranları serbest oksijen radikallerinden korur. Vitamin-E takviyesi ile demir aracılı membran hasarı azaltılır (50).

Folik asit: Yetersiz transfüzyon uygulanan ya da transfüzyon almayan hastalarda artmış inefektif eritropoez nedeniyle kullanımı artmıştır. Folik asit eksikliğinde anemi daha ağırlaşabilir. Etkili transfüzyon uygulanan hastalarda nadiren folik asit eksikliği gelişir. B12 eksikliği daha nadir görülür (51).

Çinko: Özellikle yüksek doz DFO uygulanması sırasında eser elementlerin eksikliği görülebilir (52).

5. HbF düzeyini arttıran ilaçlar:

Hidroksiüre, 5-azasidin gibi ilaçlar teorik olarak HbF düzeyini artırarak anemiye hafifletip, transfüzyon ihtiyacını azaltabilir. Özellikle, hidroksiürenin orak hücreli hastalarda orak hücre krizlerini azalttığı gösterilmiştir. Ancak talasemili hastalarda hidroksiürenin etkinliği daha düşüktür ve kişisel farklılıklar gösterir (53). 5-Azasidinin bazı talasemi hastalarında etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, kanserojen olması nedeniyle kullanımını kısıtlamıştır (54).

6. Hematopoetik kök hücre nakli:

Bugün için talasemi majoru tamamen iyileştiren tek tedavi yöntemidir. Kemik iliği nakli ile talasemi majorlu bir hastanın tam olarak hastalıksız iyileştirilmesi, ilk kez 1982'de Thomas ve ark. tarafından bildirilmiştir (55). Bu tarihten itibaren çok sayıda başarılı nakil bildirilmiştir. Akraba olmayan

vericilerden yapılan nakillerde komplikasyon oranı yüksek olduğu için, Human Leucocyte Antigene (HLA) uyumlu kardeşlerden nakil önerilmektedir. Ancak akraba dışı HLA uyumlu ya da haploidentik donörden yapılan başarılı nakiller de bildirilmektedir. Bugün için Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği; talasemi majorlu hastalarda hemapotoetik kök hücre naklini, sadece HLA uyumlu aile içi donörden önermektedir (56). Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan veya kord kanı kullanılabilir.

Pesaro kriterleri (57) olarak bilinen ve talasemili hastalarda nakil başarısını etkileyen faktörler;

- 1.Hepatomegali (>2 cm),
- 2.Portal fibrozis,
- 3.Yetersiz şelasyon tedavisi

Buna göre nakil başarısı değerlendirildiğinde; hiç bir risk faktörü olmayan hastalarda sağ kalım %93, hastalısız sağ kalım %91, nakil reddi %2, nakil ilişkili mortalite %8'dir. Bir ya da iki risk faktörü olan hastalarda ise; sağ kalım %87, hastalısız sağ kalım %83, nakil reddi %3, nakil ilişkili mortalite %15'dir. Üç risk faktörü olan hastada; sağ kalım %79, hastalısız sağ kalım %58, nakil reddi %28, nakil ilişkili mortalite %19 olarak belirtilmiştir (58). Ancak Pesaro kriterlerinin transplant başarısına etkisini değerlendiren diğer çalışmalarda, bu kriterlerin risk durumunu belirlemede yetersiz olduğu ve modifiye edilmesi gerektiği belirtilmiştir (59).

Yeşilipek ve ark.'nın (60) talasemili hastalarda hematopoetik kök hücre naklinin Türkiye verisini topladığı çalışmasında; 1991-2009 yılları arasında 245 beta-talasemili hastaya kemik iliği nakli yapılmıştır. Bu çalışmada; rejeksiyon %17, toplam sağkalım %85, talasemisiz sağ kalım %68, kronik Greft Versus Host Hastalığı (GvHD) %12,5, transplant ilişkili mortalite %7,75 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Pesaro risk faktörleri ile sağ kalım ve hastalısız sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır. Hematopoetik kök hücre kaynağının transplant ilişkili mortaliteye etkisi yokken, periferik kök hücre kullanılan hastalarda kronik GvHD'nin daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Çocuk hastalarda başarı oranları erişkinlere göre daha yüksektir. Bu nedenle kemik iliği nakli; erken bir yaşta uyumlu kardeşten, demir yüküne bağlı komplikasyonlar oluşmadan yapılmalıdır. Hastaların %5-8'inde kronik GvHD görülmektedir. Nakil yapılan hastaların bir kısmında kimerizm görülmekte, bu hastaların %30'unda iki yıl içinde doku reddi gerçekleşmektedir (61).

7. Gen tedavisi

Talasemide ümit vaat eden tam sağaltım sağlayabilecek bir tedavi yöntemidir. Sağlam genin hematopoetik kök hücrelere lentiviral ajanlarla transferi ile hayvan modellerinde başarılı gen nakilleri bildirilmiştir (62). İnsanlarda ilk başarılı gen transfer 2010'da Leboulch ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (63). Halen Faz I klinik çalışmalar devam etmektedir.

I.G. Talasemi Major'de Komplikasyonlar

I.G.a. Transfüzyon Tedavisinin Komplikasyonları

En önemli ve kronik komplikasyonu "**hemosiderozistir**" ve ayrı bir bölümde ayrıntılı olarak tartışılacaktır. Diğer komplikasyonlar (25,32);

1. **Alloimmünizasyon:** Minör kan grup antijenlerine karşı alloimmünizasyon, hastaların %20-30'unda görülür, gecikmiş hemoliz ve erken transfüzyon ihtiyacı ile bulgu verir. En sık anti-E, anti-c ve anti-kell alloantikorları görülür. Nadiren çok sayıda bulunan alloantikorlardan dolayı uygun transfüze edilecek kan bulunamayabilir. Alloimmun hemolitik anemi nadir, fakat ciddi bir komplikasyondur. Düzenli transfüzyona geç yaşlarda başlayan hastalarda daha sık görülür.

2. **Febril reaksiyon ve allerjik reaksiyonlar:** Kan transfüzyonlarında en sık karşılaşılan komplikasyonlar; lökosit antijenlerine karşı gelişen febril reaksiyon ve plazma proteinlerine karşı gelişen allerjik reaksiyonlardır. Lökosit filtrelerinin kullanımı febril reaksiyonları önemli ölçüde azaltmıştır. Eritrositlerin yıkanması ile plazma proteinleri ortadan kaldırıldığından allerjik reaksiyonların önlenmesinde faydalı olabilir.

3. **Greft Versus Host Hastalığı:** İmmunsuprese hastada verici lenfositlerin, alıcı dokularına karşı geliştirdiği ağır bir immün yanıttır. Çok sayıda ve sürekli transfüzyon alan bu hastalarda GvHD, transplant öncesi

transfüze edilen kanın 25 Gray ışınlanması ile önlenebilir. Özellikle akrabadan yapılacak transfüzyonlarda ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu alacak hastalarda ışınlama yapılmalıdır.

4. Akut hemolitik reaksiyon: Transfüzyona başlanılmasından birkaç dakika sonra ya da saatler içinde gelişen; ateş, titreme, sırt ve bel ağrısı, hemoglobinüri, solunum güçlüğü ve şok bulguları ile ortaya çıkan ağır ve ölümcül olabilecek bir komplikasyondur. Hasta tanımlanması, kanın tiplendirilmesi ya da coss-match (çapraz karşılaştırma) testlerinde yapılan hatalardan kaynaklanır. Bu nedenle; her transfüzyondan önce mutlaka yeni gelişmiş olabilecek antikora yönelik çapraz karşılaştırma testlerinin yapılması ve transfüzyondan önce en az iki tanıtıcı verinin doğrulanması önerilir. Böyle bir durum geliştiğinde; hemen transfüzyonun sonlandırılması, intravasküler volümü arttırmak için hidrasyonun sağlanması ve idrar çıkışının sağlanması için diüretiklerin verilmesi gereklidir. Hastanın vital bulgularının ve idrar çıkışının yakın takibi, “**Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu**” açısından hastaların izlemi yapılmalıdır. Transfüze edilen kanın ve hastadan yeniden alınan kan örneğinin acilen konuşularak kan merkezine gönderilmesi ve tekrar incelemelerin yapılması gereklidir.

5. Geç hemolitik reaksiyon: Son transfüzyondan 5-14 gün sonra ortaya çıkan sarılık, hemoglobin düzeyinde ani düşme ile bulgu verir. Transfüzyon sırasında saptanmamış ya da yeni gelişen alloantikordan kaynaklanır.

6. Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı: Transfüzyondan sonraki 6 saat içinde nefes darlığı, hipoksi, taşikardi, hipotansiyon görülür. Vericideki spesifik anti-nötrofil ya da anti-HLA antikorlarından kaynaklanan ağır ve nadir bir komplikasyondur. Tedavide oksijen, steroid ve diüretik uygulanır. Ağır olgularda mekanik ventilasyon gerekebilir.

7. Viral enfeksiyonların geçişi: Tehlikeli ve önemli bir sorundur. Donörlerin taranması, ayrıntılı olarak sorgulanması ve gelişmiş serolojik testlerin uygulanması ile bu komplikasyon azaltılabilir. Hepatit A ve B aşılıları ile periyodik olarak donörün serolojik testlerinin yapılması önemlidir. Gelişmiş kan bankacılığında özellikle HIV, Hepatit B-C, sifilis için donörlerin taranması

yapılmaktadır. Ancak, vericinin pencere döneminde olması, hastalık yapıcı etkenin saptanamamasına neden olabilir. Ayrıca yeni ortaya çıkan ve önemi bilinmeyen enfeksiyon ajanları açısından tarama yapılmaması nedeniyle transfüzyonlara bağlı enfeksiyon riski her zaman vardır (25,32).

I.G.b. Hemosiderozis

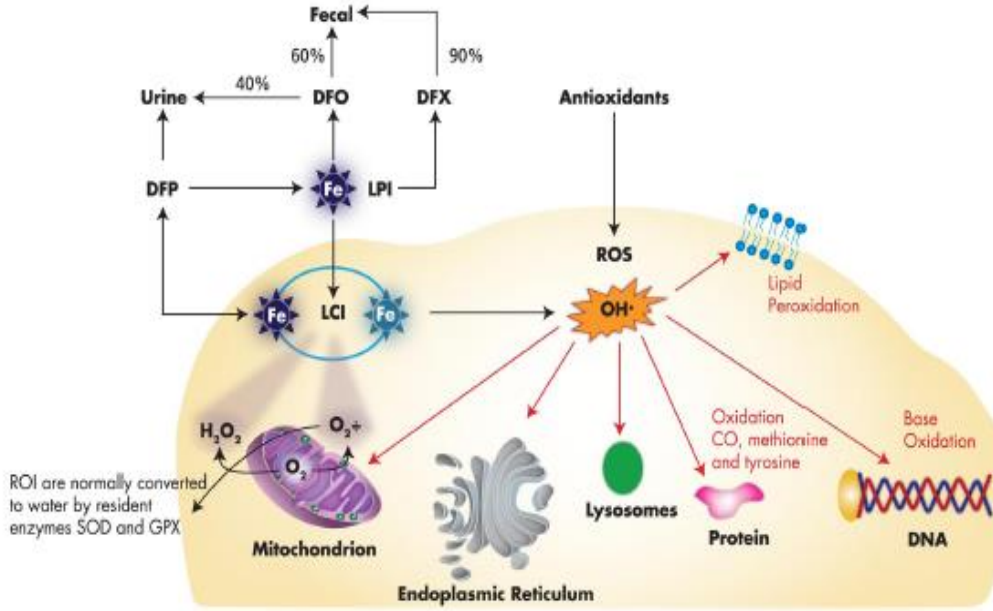
Normal bir insanda vücuttaki toplam demir miktarı; erkeklerde 3,5 g, kadınlarda 2,5 g'dır. Her gün ortalama olarak 1-2 mg/gün demir intestinal sistemden emilir. Menstruasyon ve mukozal dökülme dışında, vücuttaki demiri atan fizyolojik bir mekanizma yoktur.

Talasemi majorda; transfüzyonel demir yüklenmesi hemosiderozisin ana nedenidir. Talasemi intermediada ise; demir yüklenmesi daha çok artmış gastrointestinal demir emilimine bağlıdır (1,32).

1 ml saf eritrosit (Hematokrit: %100) ortalama 1,08 mg demir içerdiğinden, ortalama bir donör ünitesinin 200 mg demir içerdiği kabul edilir. Ortalama olarak hastaların 3-4 haftada bir transfüze edildiği düşünülürse, bir yılda 100-200 ml/kg transfüzyonla hastanın aldığı yıllık demir miktarı 1106-2320 mg/kg'dır. Bu değer de günlük 0,32-0,64 mg/kg demir yüklenmesine karşılık gelir (64). Hastaların demir yükünün ve transfüzyon ihtiyacının doğru olarak hesaplanması; hastanın şelasyon tedavisinin etkinliğinin takibi, hemosiderozisin yönetimi, splenektomi kararının verilmesi açısından çok önemlidir. Ayrıca yetersiz transfüzyon alan hastalarda artmış intestinal emilim nedeniyle günlük 3-5 mg, yıllık 1-2 g ek bir demir yükü oluşturmaktadır (32).

Hemosiderozisin Patofizyolojisi: Normalde demir plazmada transferrin ile taşınır, ancak transferrinin demir bağlama kapasitesi sınırlıdır. Transferrin doygun hale geldiğinde, transferrine bağlı olmayan (non-transferrin bound iron-NTBI) serbest demir açığa çıkar. NTBI heterojen bir gruptur; demir sitrat monomerleri, oligomerleri, polimerleri şeklinde bulunur. Deneysel modellerde NTBI'nın transferrine bağlı demirden 200 kat hızlı karaciğer ve kalp tarafından hücre içine alındığı gösterilmiştir. Yüksek oranda bulunan ve hücre içi ferritinin bağlama kapasitesini aşan labil hücre içi demiri; demir şelatörleri için en uygun form olmasına rağmen aynı zamanda hücreler

için en toksik formdur. Labil hücre içi demir; serbest oksijen radikallerinin oluşumu, membran lipidlerinin peroksidasyonu ve organellerde (lizozom, sarkoplazmik retikulum, mitokondride..) fonksiyon bozukluğuna neden olur. Ayrıca DNA'yı bozarak apoptozis ve fibrozisi uyarır (23,65).



Şekil-2: Serbest demirin oluşturduğu oksijen radikallerinin hücre içi hedefleri, antioksidan ve şelatörlerin etki mekanizması (23)

Hepsidin karaciğerden sentezlenen ve demir dengesini ayarlayan bir hormondur. Vücuttaki demir miktarının artması hepsidin sentezini artırır. Artan hepsidin düzeyi; hepsidin reseptörü olan ferroportine bağlanır ve ferroportin hücre yüzey reseptör sayısı azalır (66). Böylece;

1. Hücre içine demir alınımı,
2. İntestinal demir alınımı,
3. Makrofajlardan demir salınımı azalır.

Sağlıklı bireylerde demir fazlalığında hepsidin sentezinin artması gerekirken, talasemi majorda bu mekanizma tersine çalışır. İnefektif eritropoezde apoptozise uğrayan eritroid prekürsörlerinden salınan büyüme faktörleri; GDF15 ve TWSG1'in talasemili hastalarda arttığı ve hepsidin sentezi azalttığı gösterilmiştir. Düzenli transfüzyonla inefektif eritropoezin baskılanması ile hepsidin sentezi artmaktadır (65,66,67). Hepsidin düzeyini arttırarak demir yükünü azaltabilecek ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır.

Yüksek demir düzeyinin organlara göre komplikasyonları tablo 4 de özetlenmiştir.

Tablo-4: Demir yüklenmesinin organlar üzerine etkileri (68)

Karaciğer	Kalp	Endokrin organlar (pankreas, hipofiz, gonadlar, tiroid, paratitroid)
Fibrozis Doku hasarı Siroz	Aritmi Kardiyomegali Kalp yetmezliği Perikardit Pulmoner Hipertansiyon Restriktif akciğer hastalığı	Diyabet Osteoporozis Hipogonadotropik hipogonadizm, Büyüme-gelişme geriliği, Cinsel olgunlaşmada bozukluklar Primer gonadal yetmezlik

I.G.c. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu

Hem ekstramedüller hematopoeze hem de hemosiderozise bağlı karaciğerde büyüme görülebilir. Karaciğer demir dengesinin sağlanmasında önemlidir. Normalde vücuttaki demirin 1/3'ü karaciğerde yer almaktadır. Transfüzyonel hemosideroziste hedef organlardan biridir. Karaciğerdeki demirden yola çıkarak toplam vücut demir yükü tahmin edilebilir. Karaciğerdeki demirin %98'i hepatositlerde depolanır. Demir yükü hepatosit hasarı, fibrozis ve siroza neden olur.

Ayrıca, transfüzyona bağlı olarak gelişen viral hepatitler, kronik karaciğer hastalığı gelişimine neden olur. Demir yükü fazla olan hastalarda antiviral tedavinin etkinliği azalmakta, enfeksiyonla ilişkili siroz ve hepatosellüler kanser görülme yaşı erkene kaymaktadır (2,23).

I.G.d. Endokrin Komplikasyonlar

Talasemili hastalarda uygun transfüzyon ve şelasyon tedavisi, kardiyak hemosiderozisin iyi yönetimine yol açmış ve kardiyak komplikasyonlar iyi kontrol edilmeye başlanmıştır. Bu durum endokrin fonksiyon bozukluğunun, önemli bir morbidite nedeni olarak ön plana çıkmasına neden olmuştur. Sıklıkla aşağıdaki endokrin komplikasyonlar görülür;

a.Büyüme geriliği: Talasemi majorda büyüme geriliği siktir. Büyümeyi etkileyen faktörler çok sayıdadır. Kronik anemi, şelasyon tedavisinin yan etkisi, dalak büyümesi, büyüme hormonu eksikliği ya da yetersizliği, hipotiroidi, hipogonadizm, çinko eksikliği, folat eksikliği, yetersiz beslenme, stres gibi.

b. Gecikmiş puberte/hipogonadizm: Gecikmiş puberte; sıklıkla ön hipofiz bezinde demir birikimine bağlı hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle görülür. Yetersiz şelasyon ve transfüzyon tedavisi alan hastalarda pubertede gecikme siktir. Hastalar puberteye zamanında girebilir, pubertal gelişmede duraklama yine demir birikiminin bir göstergesidir. Erişkinlerde; erkeklerde oligospermi-azospermi siktir. Bayanlarda primer ve sekonder amenore siktir, ağır demir yüküne rağmen ovarium fonksiyonları korunmuştur.

c.Hipotiroidi: Semptomatik hipotiroidide; büyüme geriliği, kabızlık, okul performansında azalma, kilo alma, perikardiyal effüzyon, bradikardi gibi bulgular görülür. Prelinik hipotiroidi asemptomatiktir. Özellikle erken dönem hipotiroidi yoğun şelasyon tedavisi ile düzelebilir. Aralıklı olarak tiroid fonksiyonlarının izlemi gereklidir.

d.Diyabet ve bozulmuş glukoz intoleransı: Yaygın ancak sıklıkla tanı almamış bir komplikasyondur. Ergenlik çağından itibaren her yıl "Oral Glukoz Tolerans Testi" yapılmalıdır. Yoğun şelasyon tedavisi ile glukoz toleransı bozuk hastalarda, özellikle erken dönemde düzelmeye görülebilmektedir.

e.Hipoparatiroidi: Tetani, hipokalsemi, hiperfosfatemi görülür. Sublinik hipotiroidi tanısı zor olduğu için puberte ile birlikte aralıklı olarak

kalsiyum ve fosfor düzeyleri bakılmalıdır. Hipokalsemi kalp yetmezliği ağırlaştırabilir ve aritmilere neden olabilir.

f.Osteoporoz/osteopeni: Talasemili hastalarda osteoporoz/osteopeni birçok farklı neden bağlı olarak gelişebilir. Bunlar; inefektif eritropoez nedeniyle kemik iliğinin genişlemesi ve buna bağlı kortikal kemikte incelme, hemokromatozis, hipogonadizm, gecikmiş puberte, şelasyon tedavisinin yan etkisi, parathormon-D vitamini aksının bozulması nedeniyle osteoporoz ya da osteopeni görülebilir. Hastaların kırık öyküsü olabilir. Talasemili hastaların aralıklı olarak kalsiyum, fosfor değerlerinin ölçülmesi ve kemik yoğunluğunun tespit edilmesi önemlidir (2,23,32).

II. Talasemi Major ve Kalp

Düzenli kan transfüzyonları başlamadan önce hastalarda yüksek debili kalp yetersizliği gelişmekte idi. Aneminin yanı sıra, uzamış doku hipoksisi, oksijen afinitesi yüksek anormal hemoglobin tiplerinin olması ve transfüze edilen kandaki 2,3 difosfogliserad düşüklüğü, yüksek debili kalp yetmezliğine katkıda bulunan diğer faktörler idi (69).

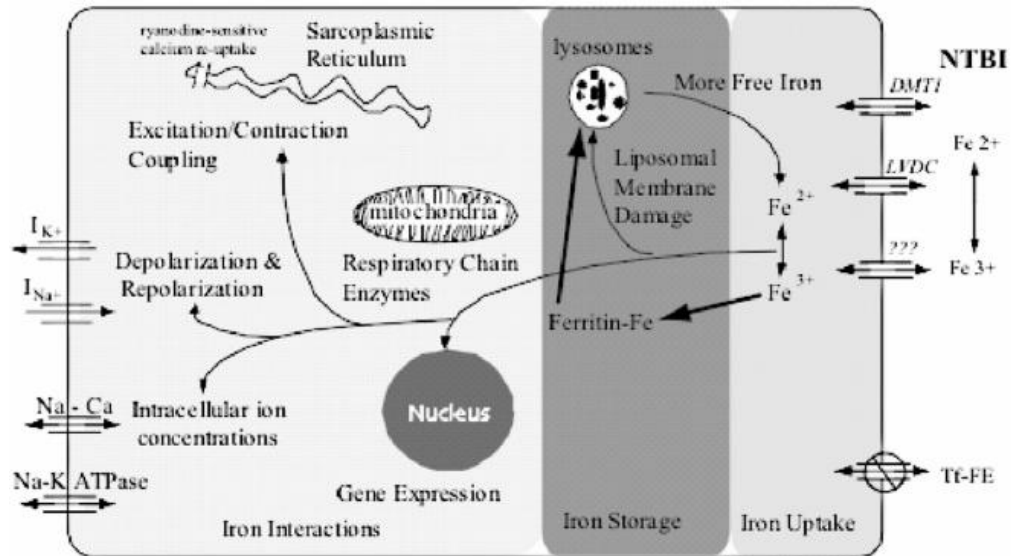
Düzenli kan transfüzyonları ve etkin şelasyon tedavisi ile daha önce ilk 10 yaşta görülen ölümler, 4. dekada kaymıştır. Ancak etkili transfüzyon ve şelasyon tedavisine rağmen kardiyak nedenler hala talasemi majorde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (70). Kalp yetersizliği, özellikle yetersiz şelasyon alan grupta sıktır. Yapılan çalışmalarda; kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkıncaya kadar, sol ventrikül fonksiyonlarının normal sınırlarda kaldığı gösterilmiştir (71). Bu nedenle kardiyak demir yükünün ve hasarının daha erken dönemde, yani kalp yetmezliğine bağlı bulgular gelişmeden önce saptanması ve tedavisi çok önemlidir. şelasyon tedavisinden önce belirgin kalp yetersizliği geliştikten sonra, hastaların yarısının üç ay içinde öldüğü bildirilmiştir (72).

II.A. Demir Aracılı Kardiyomiyopatinin Patofizyolojisi:

Transferrinin bağlama kapasitesini aşan demirin yani NTBI'nın, kardiyak miyozitlerin içine voltaj bağımlı L tipinde kalsiyum kanalları ile girdiği kabul edilir. Hücre içine giren demir üç ayrı formda depolanır:

- 1.Ferritin,
- 2.Hemosiderin,
- 3.Labil hücre içi demiri.

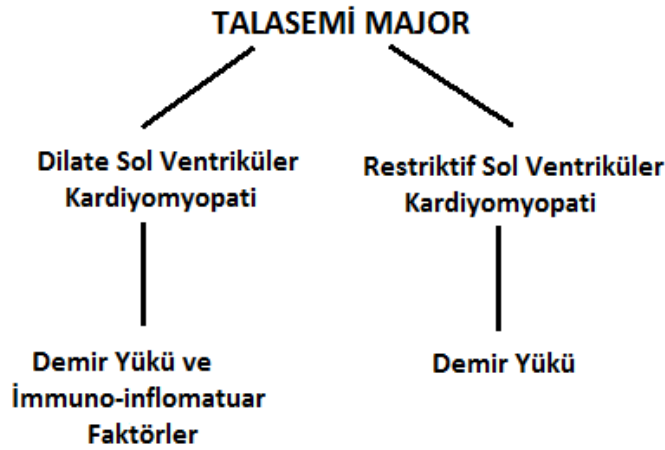
Her üç form arasında sürekli bir akış vardır. Hücre içine alınan demirin bir kısmı ferritin ile bağlanarak, lizozomlar içine taşınır ve zararsız hale getirilmeye çalışılır. Bu form, kalp T2* Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) anormal sinyal ile tespit edilebilir. Bağlama kapasitesini aşan labil hücre içi demir; Haber-Weiss reaksiyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olarak, membran lipitlerinin peroksidasyonu ve organellerde (lizozom, sarkoplazmik retikulum, mitokondri..) fonksiyon bozukluğuna neden olur. Ayrıca kalsiyum, potasyum ve sodyum kanallarını bozarak; iletim ve repolarizasyon bozukluğuna, kardiyak aritmilere, sistolik ve diyastolik disfonksiyona yol açmaktadır. DNA'da yaptığı değişiklikler sonucu, fibrozisi uyarır ve apoptozisi tetikleyerek doku nekrozuna neden olur (şekil 3)(65,73).



Şekil-3: Kardiyak fazla demir ve etkileri (73)

Talasemi majorda iki farklı tipte ventriküler disfonksiyon meydana gelmektedir (71,74):

1. Dilate kardiyomyopati; Sol ventrikülde dilatasyon, azalmış kontraktilite nedeniyle oluşur.
2. Restriktif kardiyomyopati; sol ventrikül doluşunda kısıtlanma, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetmezliği nedeniyle meydana gelir (şekil 4).



Şekil-4: Talasemide kardiyomyopati tipleri ve oluş biçimleri (71)

Makroskopik olarak miyokartta yaygın kahverengi görünümle birlikte atriyum ve ventriküllerde genişleme, kas tabakasında incelleme, kalp ağırlığının artması saptanır. Mikroskopik olarak ise; miyozit sitoplazması içinde çok sayıda kahverengi granüllerin birikimi ile birlikte miyozitlerde hipertrofi gösterilmiştir. İlk başta demirin ventriküler miyozitlerde, daha sonra bağ dokusundan biriktiği gösterilmiştir (74).

Benzer kardiyak demir yükü olan bazı talasemi hastalarında, diğer hastalara göre daha ciddi kalp hasarı bulgularının gözlenmesi, demir yükü dışında farklı mekanizmaların da kalp hasarına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Bunlar;

Viral miyokardit: Beta talasemi hastalarında yapılan bir çalışmada; hastaların %4,5'inde endomiyokardiyal biyopsi ile kanıtlanmış viral miyokardit saptanmıştır (75). Transfüzyona bağlı viral enfeksiyonlarla artmış temas,

bozulmuş immün yanıt ve kardiyak demir yükü nedeniyle talasemi hastaları viral miyokardit için risklidirler (69).

Genetik eğilim: Kalp yetersizliği olan ve olmayan talasemi hastaları ile sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştıran çalışmalarda; HLA-DRB1*1401 aleline sahip kimselerde kalp yetmezliği sıklığı az iken, HLA-DQA1*0501 aleline sahip hastalarda kalp yetersizliği daha sık gözlenmiştir (76).

Antioksidan sistemler: Apolipoprotein Ee4 alelinin yüksek oranda olmasının antioksidan mekanizmaları zayıflattığı bulunmuştur. Bu alele sahip talasemili hastalarda kalp yetmezliğinin daha sık olduğu bildirilmektedir (77).

Perikardit: Talasemili hastalarda kardiyomiyopati dışında perikardit de gelişebilmektedir. Engle ve ark. (72) 1946 da bu komplikasyon oranını %46 olarak bildirilmiştir. Günümüzde ise; iyi şelasyon tedavisi alan, kalp yetersizliği olmayan hastalarda dikkate alınmayacak kadar azdır.

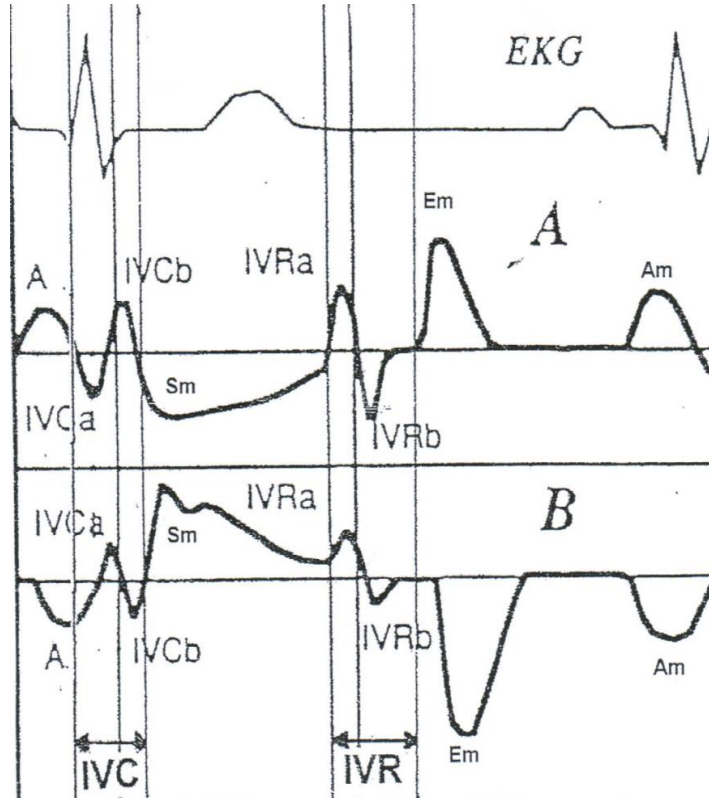
II.B. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi

1. Ekokardiyografi (EKO): M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile kalp boşluklarının hacmi, boyutu, kitlesi hakkında bilgi edinilebilir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (FS) ölçümleri yapılarak sistolik fonksiyonlar değerlendirilebilir (78). Sistolik fonksiyonlar talasemi majorlu hastalarda; kalp hastalığının ileri dönemlerine kadar korunur, diyastolik işlevler daha erken bozulur. Kardiyak hemosiderozis ilerledikçe sol ventrikül ve sağ ventrikül kasılmasında azalma, EF'de düşme ve kalp odacıklarında giderek artan genişlemeler saptanabilir (79).

2. Doku Doppleri: Konvansiyonel EKO tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük ampitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek ampitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde ise, kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülmekte ve miyokarda ait olan yüksek ampitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir. Yani doku Doppleri direkt olarak miyokardiyal hareketlerin ölçülebilmesini sağlayan ultrasonografik bir yöntemdir. Hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilir (80,81).

Doku Doppleri ile aşağıdaki ölçümler yapılabilmektedir.

1. **İzovolemik kasılma süresi (IVCT):** Ventrikül hacmi değişmeden basınç artarken kalbin yaptığı dönme hareketine bağlı görüntülenen mono ya da bifazik dalgadır.
2. **Ejeksiyon fazı (S):** Semilüner kapağın açılmasıyla başlar ve kapanmasıyla sonlanır. Bu dönemde oluşan pozitif sistolik dalgadır.
3. **İzovolemik gevşeme fazı (IVRT):** Kalbin sistol sonunda dönme hareketine aittir. Mono ya da bifazik olabilir. E dalgası başlangıcına kadar geçen süredir.
4. **E dalgası (erken diyastolik faz):** Erken diyastolik doluşa bağlı apikal segmentte negatif olarak ölçülen Em dalgası, erken diyastolde miyokardın hızla gevşemesi ile oluşur. Erken diyastolik doluş sonrasında miyokartta hareket olmadığı için doku Dopplerinde de dalga olmaz. Düz bir çizgi görülür
5. **A dalgası (geç diyastolik faz):** Apikal segmentte negatif olarak ölçülen Am dalgası, atriyal kasılmaya bağlı kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketi nedeniyle oluşur (82) (şekil 5).



Şekil-5: Doku Doppleri ile sistol ve diyastol süresinde ölçülen dalgalar (82)

Talasemi majorlü hastalarda doku Doppleri ile yapılan çalışmalar:

Silvilairat ve ark. (83) talasemi majorlu çocuklarda; doku Doppleri ile ferritin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada, ferritin değerlerine göre hastaları gruplandırdıklarında (<2500, 2500-5000 ve >5000), ferritin değeri <2500 ng/ml olan hiçbir çocukta diyastolik disfonksiyon görmediklerini, ferritin düzeyi >5000 ng/ml olan hastaların tümünde diyastolik disfonksiyon olduğunu göstermişlerdir.

Magri ve ark. (84) genç ve asemptomatik talasemili hastaların doku Doppleri ile ölçülen parametreleri (sol ventrikül, septum, sağ ventrikül E, A, E/A, S) ile kontrol grubu arasında farklılık olduğunu göstermiştir. Kalp T2*MRI ile doku Doppleri bulguları arasında ilişki olduğu, DFP alan grupta DFO alan gruba göre diyastolik disfonksiyonun daha hafif olduğu bulunmuştur.

Marci ve ark. (85); doku Doppleri ile ölçülen diyastolik fonksiyon göstergesi olan E/Em oranının, talasemili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptamışlardır. Sistolik fonksiyon göstergesi olan S hızlarını ise kontrol grubundan belirgin olarak düşük bulmuşlardır. S hızı 7,9 cm/s ve altında olan talasemili hastaların aritmi, kalp yetersizliği gelişimi gibi artmış kardiyak komplikasyon riski olduğunu göstermişlerdir.

Garadah ve ark. (86), 6 ay boyunca 20 mg/kg/gün ve 40 mg/kg/gün DFX alan hastaları kardiyak fonksiyonlar açısından karşılaştırmıştır. Altı aylık tedavi bitiminde her iki grupta EF değeri değişmezken, 40 mg/kg/gün DFX alan grupta S ve E oranlarının belirgin olarak yükseldiği ve ferritin değerlerinin düştüğünü bulmuşlardır. Bu hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirmesinde doku Dopplerinin kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.

3. Stres ekokardiyografi: Talasemili hastalarda egzersiz ya da dobutamin infüzyonu sonrası yapılan EKO'da; ejeksiyon fraksiyonunda %5 ya da daha fazla düşüş, yakın zamanda belirgin kalp yetersizliği gelişeceğinin önemli göstergesidir (74).

4. Holter: Yirmi dört saatlik elektrokardiogram (EKG) izlemi aritmilerin saptanması için çok önemlidir. Sinüzal taşikardiden, atriyoventriküler bloklar ve ventriküler taşikardiye kadar; hayati tehdit eden ağır ve kardiyak fonksiyonları ciddi şekilde etkileyen, ani kardiyak ölüme neden olan aritmiler

saptanabilir. Özellikle, kardiyak demir yükü saptanan hastalarda belirli aralıklarla holter monitörizasyonu yapılmalıdır (32,74).

II.C. Klinik

Kalp yetersizliğinin evresine göre bulgular değişmektedir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi ilerleyen dönemde; egzersiz kapasitesinde azalma, güçsüzlük, ortopne, paroksizmal noktürnal dispneye kadar varabilen ağır kalp yetmezliği bulguları gösterilebilir (2,74).

II.D. Kalp bulgularının tedavisi

II.D.a. Genel Öneriler

Talasemili hastalarda ileri evre kalp yetersizliği bulguları hariç, düzenli egzersiz açısından hastalar cesaretlendirilmelidir. İleri evre hastalıkta, mutlak yatak istirahati, tuz ve sıvı kısıtlaması gerekebilir. Erken klinik ve ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda; transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 10g/dl altına düşmeden ve küçük miktarlarda sık aralıklarla transfüzyon ve gerekirse transfüzyon sırasında diüretik kullanımı önerilir. Hipotiroidi, kötü kontrollü diyabet, hipokalsemi gibi kardiyak fonksiyonları bozan ek risk faktörleri, kontrol altına alınmalıdır (23,74).

II.D.b. Kardiyak İlaçların Kullanımı

Asetilkolinesteraz (ACE) inhibitörleri: Erken klinik ve ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda en sık kullanılan ilaçlardan biri ACE inhibitörleridir. ACE inhibitörlerinin tolere edilemediği hastalarda, Losartan gibi anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullanılabilir.

Diüretikler: Sıvı yüklenmesine ait bulgular varsa kullanılabilir. Ön yükü belirgin olarak azalttıkları için dikkatli olarak kullanılmalı ve elektrolit dengesizliği yapabileceği için yakın takibi gereklidir.

Digoksin: Özellikle atriyal fibrilasyon ve ileri evre kalp yetersizliğinde inotropik ajan olarak kullanılır.

Antiaritmik ajanlar: Aritmilerin çoğu supraventrikülerdir. Ancak ileri evre hastalığı olanlarda ventriküler aritmiler de görülebilir. Beta blokörler bu amaçla en sık kullanılan ilaçlardır.

Sildenafil: Pulmoner hipertansiyon gelişen olgularda kullanılabilir (23,74).

II.D.c Kardiyak Disfonksiyonu Olan Hastalarda Şelasyon Tedavisi

Kalp yetersizliği gelişen talasemili hastaların kardiyak ilaçlarla tedavisi, genel kalp yetmezliği tecrübelerine dayanmaktadır. Talasemili hastalarda; yoğun etkili bir şelasyon tedavisi ile özellikle erken dönemde (kalp yetersizliği bulguları gelişmeden önce) daha iyi yanıt alınmakta ve ileri evre hastaların bile aritmiler ve kalp yetersizliği bulguları düzelebilmektedir.

Ağır kalp yetersizliği olan hastalarda; DFO 60-80 mg/kg/gün dozunda 24 saat sürekli infüzyon ve 75-100 mg/kg dozunda DFP ile kombine edilir. DFO 24 saat sürekli olarak verilmesinin nedeni; DFO kesilmesinden sonra, labil demirde ani yükselmeye bağlı kardiyak toksisitenin artabileceği endişesidir (32,36).

Tablo-5: Talasemik kardiyomyopatinin evrelerine göre bulguları ve tedavisi (2 ve 7)

	Evre I Semptomsuz Hastalık	Evre II Erken Klinik Hastalık	Evre III İleri hastalık
Bulgu	Bulgu yok	Bulgu yok ya da azalmış egzersiz toleransı	Solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliği
EKO	Hafif sol ventrikül duvarında incelme, muhtemel hafif diyastolik fonksiyon bozukluğu	Sol ventrikül duvarında incelme ve dilatasyonla birlikte EF >%60, hafif PHT, hafif MY/TY	Azalmış EF, dilate kalp, PHT, TY, MY
MRI	Aşırı demir birikimi	Aşırı demir birikimi	Aşırı demir birikimi
Holter	Normal	Atrial ve ventriküler prematür atımlar	Atrial ve ventriküler prematür atımlar, sıklıkla ikili ya da daha çok
Tedavi	Diyet, Egzersiz, Şelasyon tedavisinin düzenlemesi	Yoğun şelasyon tedavisi, ACE inh, diüretikler, Hb >10 g/dl düzeyinde tutulması	Hastaneye yatış, Yoğun İV-DFO ve DFP tedavisi, İV olarak ACE inh, diüretikler, digoksin, Aritmi tedavisi, Hb >10 g/dl düzeyinde tutulması

EKO: ekokardiografi, EF: ejeksiyon fraksiyonu, Hb: hemoglobin, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, MY: mitral yetmezlik, PHT: pulmoner hipertansiyon TY: triküspit yetmezlik, DFO: desferoksamin, DFP: deferipron

III. Talasemili Hastalarda Demir Yükünün Tespit Edilmesi

III.A. Serum Ferritin Düzeyi

Genellikle demir depoları ile orantılıdır. Kolay değerlendirilen ve ucuz bir testtir. Beklenenden yüksek ferritin düzeyleri karaciğer hasarı, inflamasyon sırasında görülürken, düşük ferritin düzeyleri C vitamini eksikliğinde görülür (36). Talasemi intermediada, ferritin demir yüklenmesi düzeyinden daha düşük olma eğilimindedir (87). Sürekli yüksek ferritin düzeyleri kötü prognozla ilişkilidir (88,89). Şelasyon tedavisi altında sıklıkla hızlı azalma gösterir. Ancak dokudaki demir bu hızla düşmez. Düşük ferritin düzeylerinde bile kardiyak nedeni ölüm olduğu, kardiyak MRI'daki demir birikimi ile serum ferritin düzeyi arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (90).

III.B. Karaciğer demirinin tayini

Karaciğer vücuttaki demirin büyük bir kısmını depolar. Karaciğer demir konsantrasyonu iki farklı yöntemle tespit edilebilir; biyopsi ve T2* MRI.

III.B.a. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer demir konsantrasyonunun (Liver Iron Concentration LIC) saptanması vücuttaki demir yükünün saptanması için oldukça iyi bir göstergedir. Bu amaçla yapılan karaciğer biyopsisinde, demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometrisi ile kimyasal olarak ölçümü yapılır. Böylece LIC değeri; ölçülen miktar miligram cinsinden demirin, gram cinsinden kuru karaciğer miktarına oranı şeklinde ifade edilir. Buna göre; 1,8-7 mg/g arası düşük-orta risk, 7-15 mg/g arası orta yüksek-yüksek riskli, 15 mg/g kuru ağırlık ise çok yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (91). LIC'den yola çıkarak aşağıdaki formül ile toplam vücut demiri hesaplanabilir:

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

Bu işlem ile ayrıca karaciğer histopatolojisi hakkında da bilgi edinilebilir. Özellikle sirozlu hastalarda hepatik fibrozise bağlı homojen demir dağılımı olmayacağı için doğru ölçüm yapılamayabilir. İşlemin diğer bir dezavantajları; invaziv-ağrılı bir işlem olması ve kanama gibi komplikasyon riski olmasıdır (32,36).

III.B.b. Karaciğer T2* MRI

Karaciğer demir içeriği MRI yöntemiyle kolayca ve invaziv bir işlem gerektirmeden ölçülebilir. Yapılan çalışmalarda, karaciğer biyopsilerinde ölçülen demir miktarı ile T2* MRI sonuçlarının korele olduğu gösterilmiştir. T2* MRI yöntemi ile tüm karaciğer içeriğindeki demir değerlendirilebildiği gibi, eş zamanlı alınan kardiyak kesitlerle kalp demiri de ölçülebilir (92).

Karaciğer T2* MRI bulgularına göre karaciğer demir yükünün tespiti;

Normal >6,3 ms

Hafif 2,7-6,3 ms

Orta 1,4-2,7 ms

Ağır birikim < 1,4 m olarak kabul edilir.

III.C. Kardiyak Demirinin Tayini

III.C.a Endomiyokardiyal Biyopsi

Kardiyak demir yükü tespitinde kullanılan endomiyokardiyal biyopsi; oldukça invaziv bir yöntem olup, komplikasyon riski yüksektir. Demirin kalp içinde homojen olmayan dağılımından dolayı doğru sonuç vermeyebilir (32,36).

III.C.b. T2* MRI Ölçümü

MRI çalışma prensibi; güçlü homojen manyetik bir alanda hidrojen iyonunun hareketine bağlı olarak geliştirilmiştir. Normalde hidrojen iyonları (H^+) spin hareketi yaparken; manyetik alanla karşılaşınca manyetik alana paralel dizilirler. Özel radyofrekans dalgaları verildiğinde, dokudaki H^+ iyonu enerjiyi absorbe eder. Bu özel radyofrekans dalgaları kesildiğinde ise, aldıkları enerjiyi geriye verirler. MRI sinyalinin gücü uygulanan manyetik alandaki radyofrekansa bağlı olarak değişir. T1 relaksasyon zamanı, longitudinal düzlemde normal pozisyona dönüş aralığı olarak tanımlanır. T2 relaksasyon zamanı ise transvers düzlemde normal pozisyona dönüş aralığı olarak tanımlanmaktadır. Bu değerler; relaksasyon oranı (R) olarak ifade edilir. Buna göre; $R1=(1/T1)$, $R2=(1/T2)$ olarak gösterilir. Dokudaki demir miktarı; relaksasyon zamanları normal kardiyak dokudaki H^+ çekirdeklerinin ferritin ve hemosiderinle etkileşiminin indirekt olarak gösterimi sonucu ölçülür. İnsan vücudundaki demir, doku relaksasyon zamanlarında belirgin değişikliğe

yol açar. Genellikle, dokuda demir yükü var ise, T1 orta derecede azalırken, T2 daha güçlü azalmayı gösterir. Hayvan modellerinde T2 zamanı ile miyokarttaki demir miktarı arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda miyokart biyopsisi ile yapılan çalışmalarda; interventriküler septumdaki T2 gevşeme zamanının, miyokart fibrillerinde yüksek ve düşük demir yükü olan olguların %80'i ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Talasemi majorlu hastalarda; miyokart fibrillerinde yüksek ve düşük demir yükünü ayırt etmede, T2 gevşeme zamanının sınır değerinin 32 ms olduğu kabul edilmiştir. Ancak, çok yüksek demir yükü olanlarda üst indeksi belirlemede kısıtlamalar vardır. Bu nedenle, kalp/kas sinyal yoğunluğu oranı gibi internal bir gösterge demir yükünü göstermede belirleyici olarak önerilmiştir. Bu oranın serum ferritini ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşımda kas sinyalleri sürekli izlenmektedir. Ancak kas içinde demir olduğu gibi, kasta yağ depolanması veya diğer bir miyopati olduğunda, kas sinyal iletisi etkilenmektedir. Bu nedenle, bu oran bugün yaygın olarak kullanılmamaktadır (93).

Dokudaki demir birikimini saptamak için; MRI tekniklerinin kullanımı, 1980'lerin başından beri denense de, ancak 2001'de Anderson ve ark. (94) geliştirdiği teknik ile klinik kullanıma girmiştir. Anderson ve ark. karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak hastalardan kardiyak ve karaciğer T2* MRI ile doku demirini değerlendirmişler. Sonuç olarak, LIC değeri ile karaciğer T2* MRI ve ferritin değerlerinin iyi bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Ancak, kalp T2* ve karaciğer T2* MRI sonuçlarının ilişkili olmadığını, miyokardiyal demir birikimi arttıkça EF'nin azaldığını göstermişlerdir.

Pepe ve ark. (95) 2006 da multi-eko T2* MRI tekniği ile 12 farklı kalp bölgelerinden ayrı ayrı ölçüm yapmışlardır. Tüm sol ventrikül demirini ölçmüşler; kardiyak demir ile interventriküler septum demiri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

MRI'da miyokardiyal demir ölçümleri bu çalışmalardan sonra interventriküler septumdan yapılmaktadır.

Kirk ve ark. (96) 652 talasemi majorlu hastanın kalp T2* MRI sonuçlarını değerlendirdiklerinde; kalp yetersizliği riski T2* MRI<10 ms ise

160 kat, <6 ms ise 270 kat arttığını bulunmuşlardır. Yine kardiyak aritmi riski T2* değeri >20 ms olan hastalarla kıyaslandığında; <20 ms olan hastalara %4,6 iken, < 6msn atında %14'e yükselmektedir. Kardiyak aritmi gelişen hastaların %83'ünde kalp T2*MRI<20 ms bulunmuştur.

Kalp T2* MRI sonucuna göre;

Birikim yok >20 ms (yeşil zon)

Hafif-orta 10-20 ms (sarı zon)

Ağır <10 ms (kırmızı zon)

Tanner ve ark. (90) T2* MRI sonucuna göre hastalar, hafif (12-20 msn), orta (8-12 msn) ve ağır (<8 msn) olarak gruplandırılmışlardır. Bu gruplara göre EF değeri %56 altında olan hastaların oranları; hafif birikim olan grupta %5, orta birikim olan grupta %20 ve ağır birikim olan grupta %62 olarak bildirilmiştir. Kalp ve karaciğer T2* MRI değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak, serum ferritini ile karaciğer T2* MRI değerleri arasında negatif korelasyon vardır. Serum ferritini ile kalp T2*MRI değeri arasında ise korelasyon yoktur.

Magri ve ark. (84) DFO alan grupta kalp T2* MRI sonuçlarının DFO alan gruba göre daha iyi olduğunu, benzer şekilde diyastolik disfonksiyonu saptamak için yapılan doku Doppleri sonuçlarının da kalp T2* MRI sonuçları ile korele olarak DFO grubunda daha iyi olduğunu göstermişlerdir.

Kalp T2* MRI; kardiyak demir yükünün değerlendirilmesinde altın standart bir yöntemdir. Kardiyak riskin tespitinde, şelasyon tedavisinin etkinliğini belirlemede, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır. Tablo 6 da demir yükünü tespit eden yöntemler karşılaştırılmıştır.

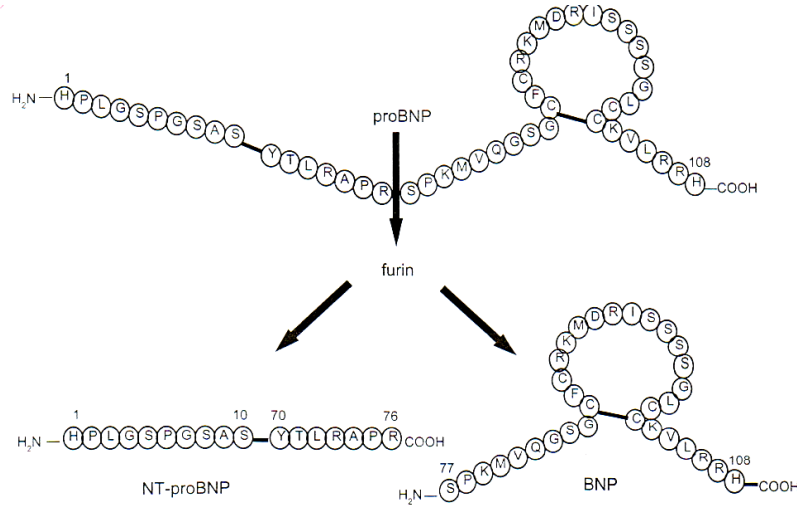
Tablo-6: Vücut demir yükünün ölçülmesinde en sık uygulanan yöntemlerin karşılaştırılması (32)

	Avantajı	Dezavantajı
Ferritin	<ul style="list-style-type: none">-Kolay-Ucuz-Tekrarlayan ölçümleri şelasyon etkinliğinin izlenmesinde yararlıdır.	<ul style="list-style-type: none">-Demir yükünü indirekt gösterir.-Enflamasyon, anormal karaciğer fonksiyonları, vitamin-C eksikliğinden etkilenir.
Karaciğer biyopsisi	<ul style="list-style-type: none">-Doğrudan karaciğer demir yükünü verir.-Tüm vücut demiri hakkında bilgi verir.-Karaciğer yapısı hakkında bilgi verir.	<ul style="list-style-type: none">-İnvaziv-ağrılı bir işlem-Demir dağılımı eşit olmayacağı için özellikle Sirozlu hastalarda doğru ölçüm yapılamayabilir.
Karaciğer ve Kalp MRI*	<ul style="list-style-type: none">-Non-İnvaziv-Karaciğer ve kalbin demir içeriğinin eş zamanlı olarak değerlendirmesine olanak verir.-Demir düzeyini tutarlı ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçer.	<ul style="list-style-type: none">-Dokudaki demiri indirekt olarak ölçer.-Özel bir yazılım MRI cihazı gerektirir.-Yöntemin standardize edilmesi gerekir.-Pahalıdır.-Kapalı alan korkusu olanlarda uygulanması zordur.-Eğitimli personel gerektirir.

*MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

IV. B tip Natriüretik Peptid (BNP)

Kardiyak miyozitlerden salgılanan 108 amino asitlik peptid yapıda bir hormondur. Hem atriyum hem de ventriküllerden salgılanır. Hem basınç hem de volüm yüküne yanıt olarak üretilir. Natriüretik peptidler; glomerül filtrasyon hızını artırır, natriürez ve diürez sağlarlar, periferik vazodilatasyon yaparak kalbin ard yükünü ve ön yükünü azaltırlar, kalp ve damarlar için antiproliferatif ve antifibrotiktirlerdir (97). proBNP dolaşımında; hızla aktif form olan 32 aminoasitlik BNP ve yan ürün olan 72 aminoasitlik NT-ProBNP'ye (N terminal proBNP) ayrılır (şekil 8)(98). NT-ProBNP'nin yarı ömrü 120 dakikadır ve oda ısında 24 saatten fazla, buzdolabında ise 72 saatten fazla stabil kalır (99).



Şekil-6: proBNP, BNP ve NT-proBNP'nin yapısı (98)

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda;

*Miyokart infarktüsünde ve iskemide arttığı, BNP'nin infarkt alanı ile pozitif korelasyon gösterdiği, geç dönem mortalite hakkında bilgi verdiği (100,101),

*Sol ventrikül kitlesinin arttığı durumlarda yükseldiği ve ventrikül kitlesi ile korele olarak arttığı (102),

*Kalp yetersizliğinde BNP'nin fonksiyonel kapasite skoru ile korele olduğu, erken ve geç dönem mortalite hakkında bilgi verebileceği ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği (103),

*Acil servise dispne ile gelen hastalarda kardiyak nedenin diğer nedenlerden ayrımında kullanılabileceği gösterilmiş ve rutin kullanıma girmiştir (104).

Çocuklarda ise BNP düzeyinin;

*Soldan sağa şantlı hastalarda şant miktarı, sistolik sağ ventriküler basıncı, pulmoner arter basıncı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Patent duktus arteriozusda şantın miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği (105),

*Dispnenin kardiyak nedenlerinin diğer nedenlerden ayrımında çocuklarda da kullanılabileceği (106),

* Kawasaki hastalığının akut dönemde arttığı (107),

*Kemoterapötik ajan olan doksorubisin tedavisinde gelişen kardiyak hasarın derecesine bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (108).

IV.A Talasemi ve BNP

Talasemi majorlu hastalarda BNP ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kardiyak T2* MRI ve plazma BNP düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; MRI ile saptanan kardiyak hemosiderozis ve plazma BNP düzeyleri arasında zayıf korelasyon olduğu, ancak duyarlılığının oldukça düşük olduğu (%4,6) bildirilmiştir (90).

New-York Heart Association sınıflandırılmasına göre talasemi majorlu hastalarda kalp yetmezliği derecelendirilmiştir. Plazma BNP düzeyinin en ağır yetmezlik bulguları olan evre III ve IV hastalarda, kalp yetmezlik skoru evre I ve II olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dopplerde; diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/A oranı ile BNP arasında, yalnızca evre I hastalarda pozitif korelasyon kurulurken, diğer gruplarda (II ve III-IV) E/A oranı ile plazma BNP düzeyi arasında ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada; sol ventrikül EF, diyastol sonu çapı ve volümü, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül sistolik duvar stresi ile korelasyon saptanmamıştır (109).

Cheema ve ark.'nın (110) çalışmasında; serum BNP düzeyi talasemili hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Serum ferritini ile plazma BNP düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre; diyastolik fonksiyon bozukluğu için

plazma BNP düzeyinin cut-off değeri 84,3 pg/ml'dir. Bu değerin duyarlılığı %80, özgüllüğü %88 olarak verilmiştir.

Kremastinos ve ark.'nın (111) çalışmasında; serum ferritin, plazma BNP ve plazma NT-proBNP düzeylerinin pozitif korele olduğu, plazma NT-proBNP düzeyinin plazma BNP düzeyine göre diyastolik disfonksiyonu daha iyi gösterdiği, plazma NT-proBNP için cut-off değerinin 49,3 pg/ml alınabileceği, bu sınır değer duyarlılığının %93,7, özgüllüğünün %89,6 olduğu bildirilmiştir.

Garadah ve ark.'nın (112) çalışmasında serum NT-proBNP düzeyi ile mitral kapaktan alınan diyastolik fonksiyonu değerlendiren E/Em oranı arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır.

Marci ve ark. (85) mitral kapaktan değerlendirilen E/Em oranı ve sistolik hız (Sm) ile plazma NT-proBNP arasında korelasyon saptamıştır.

Bu çalışmalar sonucunda; izole diyastolik fonksiyon bozukluğu için talasemili hastaların model oluşturduğu ve diyastolik disfonksiyonun belirteci olarak BNP veya NT-proBNP'nin kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bu çalışmanın amaçları:

- 1. Düzenli şelasyon alan hastalarda, serum NT-proBNP'nin kardiyak etkilenmeyi göstermedeki değeri araştırıldı.**
- 2. Talasemi major tanısı ile izlenen hastalarda; eş zamanlı değerlendirilen serum ferritin ve NT-proBNP değerleri ve doku Doppler ölçümleri kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı. Aynı veriler; T2*MRI'da kalp demir yükü olan ve olmayan gruplar arasında da kıyaslandı. Tüm veriler arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.**
- 3. Serum ferritin ve NT-proBNP değerleri ile T2*MRI ve doku Doppler ölçümlerinin bir yıllık süreç içindeki değişimleri saptandı. Serum ferritin (2500 ng/ml) ve T2*MRI (20 ms) sınır değerlerine göre, doku Doppler ölçümlerinin zaman içerisinde nasıl değiştiği araştırıldı.**

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji bölümünde izlenen, talasemi major tanısı ile 3-4 haftada bir düzenli transfüzyon alan ve şelasyon tedavisi kullanan, 8 yaş ve üstü hastalar alındı. Hastalar 01.06.2011 ile 01.06.2012 tarihleri arasında 1 yıl izlendi. Çalışma öncesinde tüm hastalara konvansiyonel EKO yapıldı. EF'si %55'in ve FS değeri %25'in altında olan hastalar, sistolik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlandı ve çalışmaya alınmadı. Hastaların hepsinde 1 yaşından önce transfüzyona başlanmıştı. Konjenital kalp hastalığı ameliyatla düzeltilen bir hasta ve klostrfobi nedeniyle MRI'da duramayan diğer bir hasta çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ) saptandı. Almakta oldukları şelasyon tedavisi, splenektomi durumu, kardiyak medikasyon alıp almadığı ve talasemi ile ilişkili komplikasyonlar (endokrin ve diğer komplikasyonlar) kaydedildi. Çalışma başlangıcında bu özelliklerin T2*MRI ve serum ferritin seviyesine etkili olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca şelasyon, komplikasyon, splenektomi ve kardiyak ilaç varlığına göre veriler sınıflandırıldı ve gruplar birbirleri içinde karşılatırıldı.

Çalışma başlangıcında (bazal) kalp T2* MRI ve doku Doppler incelemeleri yapıldı. Bazal serum ferritin ve NT-proBNP düzeyleri için; transfüzyondan önce 5 cc periferik venöz kan örneği alındı. Çalışma tetkikleri; kalp T2* MRI, doku Doppleri ve serum ferritin ve NT-proBNP düzeyleri 6 ay ara ile 2 defa tekrarlandı. Alınan serum örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri, çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Ölçümler, eş zamanlı enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Ferritin için; Ferritin ELISA kiti (DRG-Almanya), NT-ProBNP için; NT-proBNP direct ELISA kiti (DRG-Almanya) kullanıldı. NT-proBNP için değerler fmol/ml cinsinden ve 0-640 fmol/ml aralığında verildi. Ferritin için değerler mg/dl cinsinden 0-1000 ng/ml aralığında verildi. Ferritin 1000 ng/ml ve üzerinde olan değerler, 1/10 dilüsyon ile tekrarlandı.

T2* MRI Ölçüm Yöntemi:

Kalp T2* MRI ölçümleri Siemens Magnetom-Avento 1,5 tesla MRI cihazı ile yapıldı. Sekans parametreleri; TR/TE1/TE2 12/4,6/9,2 ms, çevirme açısı: 30, Nex:3, FOV:350-450, kesit aralığı: 10 mm, TFE faktörü:6 idi. Miyokardiyal demir birikiminin belirlenmesi için, kısa aksta midventriküler bölgeden geçen tek kesit Dual Echo Black Blood TFE sekansı kullanıldı. Hastaların çekim öncesinde EKG monitorizasyonu yapıldı. Görüntüleme esnasında nefeslerini tutmaları istendi. Toplam çekim süresi 15-25 dakika idi. Hastaların T2*MRI sonuçları ms cinsinden verildi ve tüm incelemeler aynı radyalog tarafından değerlendirildi. Çekimler hastaların doku Doppler değerlendirmesinden sonraki 10 ila 15 gün içinde gerçekleştirildi.

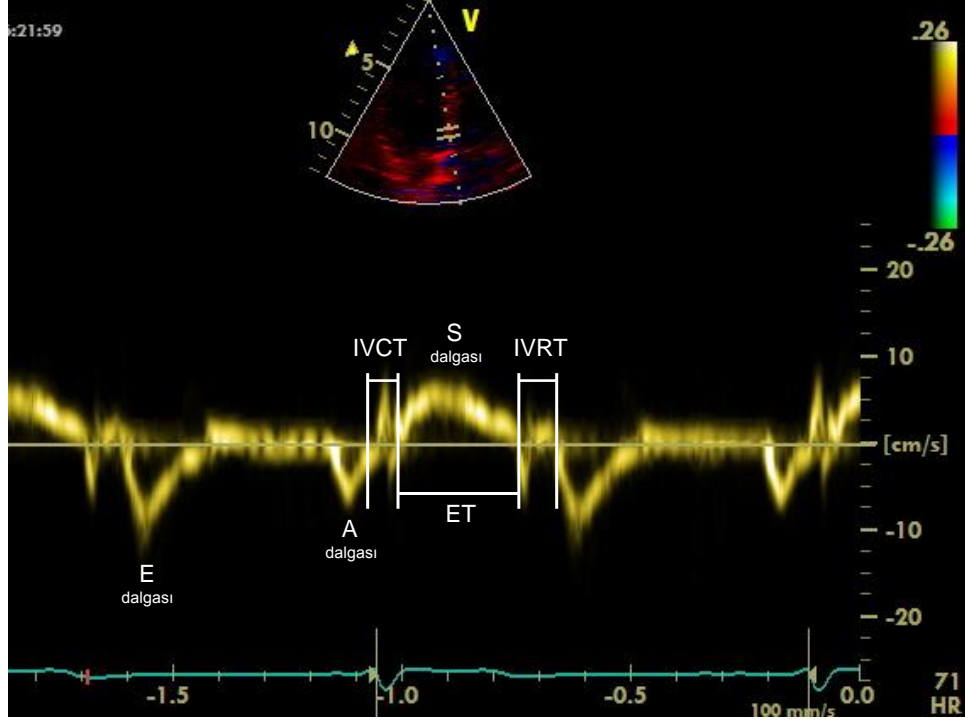
Doku Doppler Ölçüm Yöntemi:

Hastaların doku Doppleri değerlendirmesi için; General Electric Vivid S6 ekokardiografi cihazı 3,5 veya 2,5 mHz frekanslı transdüserlar kullanıldı. İnceleme sırasında en uygun görüntüyü almak için, hastalar sırt üstü ve sol yan pozisyonda yatırıldı. Doku Doppler incelemesi sırasında apikal 4B pozisyonunda, yüksek frekanslı sinyaller alınmayacak şekilde filtreleme uygulandı. Kayıtlar normal solunum sırasında EKG eşliğinde alındı. 5-10 kardiyak siklus süresince 100 mm/s hızda kayıt edildi. Tüm hastaların, kayıtlar süresince kalp ritimlerinin sinüs ritmi olduğu görüldü. İki ayrı segmentten; septum ve lateral duvardan ölçümler alındı. 10 mm'lik Doppler ışını; septal ölçümler için interventriküler orta segment, lateral ölçümler için ise sol ventrikül arka duvar orta kısmında miyokart üzerine yerleştirilerek ölçümler alındı. S, E ve A dalgaları için ölçümler cm/s, IVRT, IVCT, ET ve TSZ için ise ms cinsinden verildi. Ölçümler aynı pediatrik kardiyolog tarafından hastaların yapıldı ve değerlendirildi. Ölçümler hastanın kan transfüzyonundan hemen önce gerçekleştirildi.

Yapılan ölçümler;

1. S (Miyokardiyal erken sistolik hız dalgasının pik değeri)
2. E (Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgasının pik değeri)
3. A (Atriyal hız dalgasının pik değeri)
4. IVRT (izovolümetrik gevşeme zamanı)

5. IVCT (izovolümetrik kontraksiyon zamanı)
6. ET (ejeksiyon zamanı)
7. TSZ (total sistol zamanı)



Şekil-7: Kendi hastalarımızdan birine ait doku Doppler ölçümü

Kontrol grubu; yaş ve cinsiyeti uygun, 8-18 yaş arası ve 18-35 yaş arası iki ayrı popülasyondan seçildi. Onsekiz yaş altı için; kardiyak yakınması olmayan, üfürüm nedenli pediatrik kardiyoloji polikliniğine başvuran, yapılan değerlendirmede herhangi bir anormallik saptanmayan ve masum üfürüm olarak değerlendirilen, anemisi olmayan çocuklar alındı. Onsekiz yaş üstü için ise; kardiyak yakınması ve ailevi kardiyak risk faktörü olmayan, sigara içmeyen sağlık personeli seçildi. Tüm kontrol grubundan; 18 yaş altı için ailesinden, 18 yaş üstü için ise kendisinden onam alındı. Kontrollerin; boy, kilo, vücut kitle indeksleri kayıt edildi. Doku Doppleri ile eş zamanlı olarak, serum NT-ProBNP ve ferritin çalışması için 5 cc periferik venöz kan örneği alındı. Serumlar çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı.

Çalışmamız gerçekleştirilmeden önce Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi 02.09.2010 tarihli ve 2010-8/8 karar numaralı etik kurul onayı alındı.

İstatistik Yöntemleri:

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 20.0 istatistik paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için t-testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılarak, veriler karşılaştırıldı. Bağımlı örneklemelerin karşılaştırılmasında, Wilcoxon işaret sıra testi kullanıldı. Zamana bağlı ölçümlerin ilk ölçümlere göre yüzde değişimleri hesaplandı ve yüzde değişimler üzerinden karşılaştırılma yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler, Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Kategorik verinin incelenmesinde, Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksleri tablo 7’de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet özellikleri ve VKİ ile nabız değerleri açısından fark saptanmadı. Hasta grubunun ağırlığı ve boyları kontrollerden anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$; tablo-7).

Tablo-7: Olguların demografik verileri

	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol Grubu (n=37)	p değeri
Yaş (yıl)	18,7± 7,7 (8-36)	19,9 ± 8,4 (8-35)	$p > 0,05$
Cinsiyet (Kız/Erkek)	16/17	18/19	$p > 0,05$
Vücut ağırlığı (kg)	47,8±15,6 (23-73)	58,4±14,5 (26-88)	$p < 0,05$
Boy (cm)	149,6±14,3 (121-180)	159,6±15,3 (126-180)	$p < 0,05$
VKİ (kg/m ²)	20,8±4,4 (14,2-30,4)	22,6±3,3 (15,9-27,3)	$p > 0,05$
Nabız (atım/dakika)	82,3±15,2 (65-103)	83,9±14 (66-110)	$p > 0,05$

Çalışma başlangıcında hastaya ait özelliklerin; komplikasyon, alınan şelasyon, kalp ilacı ve splenektomi durumunun, kalp T2*MRI sonucuna etkisi “Ki-kare” istatistik yöntemi ile araştırıldı. Bu özelliklerin etkili olmadığı bulundu ($p>0,05$; tablo-8).

Tablo-8: Çalışma başlangıcında hasta özelliklerinin kalp T2*MRI üzerine etkisi

T2*MRI (ms)	Komplikasyon Var/yok	Şelasyon DFO-DFP/DFX	Kalp ilacı Var/yok	Splenektomi Var/yok
<20 (n=21)	15/6	14/7	5/16	15/6
>20 (n=12)	7/5	8/4	4/8	9/3
p değeri	0,47	1	0,69	1

Aynı istatistik yöntemle; komplikasyon, kalp ilacı, splenektomi ve kalp T2*MRI durumunun, serum ferritin değerine etkisi olmadığı gösterildi ($p>0,05$; tablo-9).

Tablo-9: Çalışma başlangıcında hasta özelliklerinin serum ferritin değerine etkisi

Feritin değeri ng/ml	Komplikasyon Var/yok	Kalp ilacı Var/yok	Splenektomi Var/yok	T2*MRI <20 T2*MRI >20
<2500 (n=21)	13/8	5/16	17/4	12/9
>2500 (n=12)	9/3	3/9	7/5	9/3
p değeri	0,7	0,9	0,2	0,45

Talasemili 33 hastanın 24'üne splenektomi yapılmış ve 9'una yapılmamıştı. Splenektomi yapılan ve yapılmayan hastaların verileri tabloda verilmiştir (tablo-10).

Tablo-10: Splenektomili hastaların bazal verileri

	Splenektomili hastalar (n=24)	Splenektomisiz hastalar (n=9)	P değeri
Yaş	21±7,3 (10-36)	12,4±5,2 (8-21)	p<0,005
Cinsiyet (K/E)	12/12	4/5	p>0,05
Ferritin (ng/ml)	1848,4±1723,2 (109-6300)	3292,7± 2943,8 (574-9843)	p>0,05
NT-proBNP (fmol/ml)	57,8±71,9 (3-287,7)	45,5±63,9 (4-169,3)	p>0,05
Kalp T2*MRI (ms)	17,9±5,8 (8,3-28)	18,2±7,8 (7,3-29,8)	p>0,05
S-lateral (cm/s)	10±1,9 (7-15)	10,8±1,6 (9-14)	p>0,05
E-lateral (cm/s)	19,2±4 (10-26)	22,4± 2,4(20-26)	p<0,05
A-lateral (cm/s)	9±3,5 (4-16)	9,3±3,0 (5-14)	p>0,05
IVRT-lateral(ms)	54,5±14,9 (33-94)	41,8±10,3 (24-52)	p<0,05
IVCT-lateral(ms)	83,3±26,9 (48-167)	69,4±12,3 (41-83)	p>0,05
ET-lateral (ms)	287,4±19,3 (245-331)	282,7±14,1 (258-300)	p>0,05
TSZ-lateral(ms)	426±38,8 (343-545)	394,4±20,9 (351-418)	p<0,05
S-septal (cm/s)	7,2±1,2 (4-9)	7,6±0,7 (7-9)	p>0,05
E-septal (cm/s)	13,4±2,6 (6-18)	14,6±1,1 (12-16)	p>0,05
A-septal (cm/s)	6,2±2,6 (2-15)	6,6±1,1 (4-8)	p>0,05
IVRT-septal(ms)	55,2±9,4 (37-72)	49,4±7,1 (40-59)	p>0,05
IVCT-septal(ms)	69,5±26,4 (35-156)	62,6±10,3 (45-78)	p>0,05
ET-septal (ms)	282,8±23,4 (243-334)	269,6±15,9 (237-286)	p>0,05
TSZ-septal(ms)	402,5±37,2(304-494)	381,6±15,5 (350-399)	p<0,01

Talasemili hastaların 11'inde (11/33, %33,3) komplikasyon yoktu. Diğerlerinde bir ya da daha fazla komplikasyon vardı. Bunlar; osteoporoz 16 (%48,5), hipogonadizm 16 (%48,5), boy kısalığı 11 (%33,3), diyabet 2 (%6), hepatit-C 2 (%6) idi. Komplikasyon durumuna göre hastaların verileri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$; tablo-11).

Tablo-11: Komplikasyon durumuna göre hastaların bazal verileri

	Komplikasyon yok (n=11)	Komplikasyon var (n=22)	P değeri
Yaş	15,4±8,3 (8-30)	20,7±7 (9-36)	$p>0,05$
Cinsiyet	6/5	10/12	$p>0,05$
Ferritin (ng/ml)	1580,7±1213,8 (406-4259)	1614± 2481,5 (109-9843)	$p>0,05$
NT-proBNP (fmol/ml)	39,2±49,7 (3,3-169,3)	62,9±76,7 (3-287,7)	$p>0,05$
Kalp T2*MRI (ms)	20,1±6,5 (7,3-29,8)	16,9±6,1 (8-28)	$p>0,05$
S-lateral (cm/s)	9,7±1,5 (7-12)	10,5±1,9 (7-15)	$p>0,05$
E-lateral (cm/s)	20,3±4,8 (10-25)	20±3,5 (10-26)	$p>0,05$
A-lateral (cm/s)	9,5±3,1 (5-14)	8,9±3,5 (4-16)	$p>0,05$
IVRT-lateral(ms)	47,9±11,1 (24-64)	52,6±16,4 (33-94)	$p>0,05$
IVCT-lateral(ms)	78±16,5 (65-118)	78,5±27,9 (41-167)	$p>0,05$
ET-lateral (ms)	283,7±15,7(258-310)	287,3±19,2(245-331)	$p>0,05$
TSZ-lateral (ms)	413±31,9 (351-467)	420±40,4 (343-545)	$p>0,05$
S-septal (cm/s)	7,4±1 (6-9)	7,3±1,2 (4-9)	$p>0,05$
E-septal (cm/s)	14,1±1,6 (11-16)	13,5±2,6 (6-18)	$p>0,05$
A-septal (cm/s)	6,5±1,6 (4-9)	6,2±2,6 (2-15)	$p>0,05$
IVRT-septal(ms)	56,5±9,8 (40-72)	52,2±8,6 (37-68)	$p>0,05$
IVCT-septal(ms)	63,6±10,2(49-83)	69,5±27,5 (35-156)	$p>0,05$
ET-septal (ms)	275,7±27,3(237-329)	280,8±19,7(243-334)	$p>0,05$
TSZ-septal (ms)	396,6±24,9(350-436)	396,9±38,1(304-494)	$p>0,05$

Çalışmaya alındıkları anda; hastaların 8'i (%24) çalışma öncesinde başlanmış olan kardiyak ilaçları ortalama 36,8±31,8 (8-84) aydır almakta idi. Çalışma başlangıcında kardiyak ilaç alan hastalar ve özellikleri tablo 12'de verildi.

Tablo-12: Kardiyak ilaç alan hastaların özellikleri

Yaş/ Cinsiyet	Şelasyon	Geçirilmiş Kardiyak Olay	İlaç	Bazal T2*MRI ms
19/K	DFO-DFP	1.derece AV blok	ACE inhibitörü	18,3
30/K	DFO-DFP	VES	Beta Bloker	24,3
27/K	DFO-DFP	VES	Beta Bloker	25,3
25/E	DFO-DFP	1.derece AV blok	Beta Bloker	12,5
36/K	DFX	SVT atağı, Kalp yetmezliği	ACE inhibitörü Beta Bloker Diüretik	8,5
25/K	DFO-DFP	Atrial disritmi	Beta Bloker	9,7
26/E	DFO-DFP	VES	Beta Bloker	21,4
31/K	DFO-DFP	VES, SVT atağı	Propafen	13,2

DFO:desferoksamin, DFP: deferipron, DFX: deferasiroks,AV: atriyoventriküler blok, VES: ventriküler ekstrasistol, SVT: supraventriküler taşikardi.

Hastaların hiç birinde çalışma sırasında yeni kardiyak olay (kalp yetersizliği, ritm bozukluğu vb.) gelişmedi. Kardiyak ilaç alan ve almayan talasemili hastalarımızın bazal verilerini ayrıca incelediğimizde; kardiyak ilaç alan hastalarımız belirgin olarak almayanlara göre daha ileri yaşta idi ($p<0,001$). Kardiyak ilaç alan hastaların diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren E-lateral, A-septal dalgaları ile sistolik fonksiyon bozukluğunu gösteren ET-lateral, TSZ-lateral, ET-septal ve TSZ-septal süreleri, ilaç almayan hastalara göre daha kötü etkilenmişti ($p<0,05$; tablo-13).

Tablo- 13: Kardiyak ilaç alan ve almayan talasemili hastaların bazal verileri

	Kardiyak İlaç alan hastalar (n=8)	Kardiyak İlaç almayan hastalar (n=24)	p değeri
Yaş (yıl)	28±5(19-36)	15,2±5,2 (8-25)	p<0,001
Cinsiyet (K/E)	6/2	10/15	p>0,05
Ferritin (ng/ml)	1993,2±1969,2 (109-6300)	2335,7±2279,2 (286-98423)	p>0,05
NTproBNP(fmol/ml)	57,7±58,1 (3-175,9)	54,1±73,8 (3-287,7)	p>0,05
Kalp T2*MRI (ms)	17,9±7,2(8,5-28)	18,1±6,1 (7,3-29,8)	p>0,05
S-lateral (cm/s)	9,9±1,8(7-12)	10,4±1,8(7-15)	p>0,05
E-lateral (cm/s)	16±3,9(10-20)	21,6±2,6(17-26)	p<0,001
A-lateral (cm/s)	8±3,6(4-14)	9,5±3,2(5-16)	p>0,05
IVRT-lateral (ms)	53±16,9(33-91)	53±14,3(24-94)	p>0,05
IVCT-lateral (ms)	87,7±22,5(48-126)	76,5±24,9(41-167)	p>0,05
ET-lateral (ms)	294,4±13,1(273-310)	283±18,8(245-331)	p<0,05
TSZ-lateral (ms)	437,9±22(401-467)	410,2±39,5(343-545)	p=0,01
S-septal (cm/s)	6,7±1,2(4-8)	7,6±0,9(6-9)	p>0,05
E-septal (cm/s)	12,6±3,5(6-18)	14,2±1,7(10-16)	p>0,05
A-septal (cm/s)	5±1,7(2-8)	6,8±2,3(4-15)	p<0,05
IVRT-septal (ms)	54,9±11,9(37-68)	53,2±8,1(40-72)	p>0,05
IVCT-septal (ms)	70±22,7(38-114)	66,7±23,7(35-156)	p>0,05
ET-septal (ms)	293,2±20,2(259-329)	273,9±20,9(237-334)	p<0,05
TSZ-septal (ms)	418,6±16,1(391-439)	388,7±35,3(304-394)	p=0,001

Çalışma başlangıcında hastaların 22'si (%66,6) DFO-DFP kombine tedavi alırken, sadece 11'i (%33,4) DFX almaktaydı. Tedavi seçiminde; hastaların kompliyansı, ilaca bağlı ilişkili yan etkilerin gelişimi göz önüne alınmıştı. Ağır kardiyak birikimi ($T2^*MRI < 10$ ms) olan 6 (%18,2) hasta vardı. Bunların 5'i kombine, diğeri ise DFO'ya bağlı anafoksi ve DFP'ye bağlı kontrol edilemeyen eklem-kas ağrıları nedeniyle, sadece DFX ile tedavi olmakta idi. Tablo 14'de almakta oldukları şelasyon tedavisine göre hastalarımızın verileri karşılaştırılmıştır. İzlemde kalp $T2^*MRI < 20$ ms olan hastaların %42,8'inde (n=9/21) şelasyon tedavisi yoğunlaştırıldı.

Tablo-14: Alınan şelasyon tedavisine göre hastaların bazal verileri

	DFO-DFP kombine n=22 (%66,6)	Sadece DFX n=11(%33,4)	p değeri
Yaş (yıl)	19± 6,9(8-31)	18±9,4 (8-36)	p>0,05
Cinsiyet (K/E)	9/13	7/4	p>0,05
Ferritin (ng/ml)	2532,4±2295 (354-9843)	1662±1873,8 (109-6300)	p>0,05
NT-proBNP (fmol/ml)	56,5±76,4(3-287,7)	52,1±54,6(3-175,9)	p>0,05
Kalp $T2^*MRI$ (ms)	17,1±6,8 (7,3-29,8)	19,7±4,9 (8,5-28)	p>0,05
S-lateral (cm/s)	10,4±2,1(7-15)	10±1,1(9-12)	p>0,05
E-lateral (cm/s)	20,2±3,7(10-26)	19,8±4,4(10-26)	p>0,05
A-lateral (cm/s)	9±3,2(4-15)	9,2±3,8(4-16)	p>0,05
IVRT-lateral (ms)	51,6±17,4(24-94)	49,9±8(33-64)	p>0,05
IVCT-lateral (ms)	78,8±27,1(41-167)	81±19,3(56-126)	p>0,05
ET-lateral (ms)	288,6±19,5(245-331)	281,1±14(261-308)	p>0,05
TSZ-lateral (ms)	419,8±43,1(343-545)	413,7±25,6(377-455)	p>0,05
S-septal (cm/s)	7,3±0,9(6-9)	7,4±1,4(4-9)	p>0,05
E-septal (cm/s)	13,8±2(10-18)	13,5±2,9(6-16)	p>0,05
A-septal (cm/s)	6±2,3(4-15)	6,8±2,3(2-10)	p>0,05
IVRT-septal (ms)	52,9±8,6(37-68)	55,1±10,3(38-72)	p>0,05
IVCT-septal (ms)	63,9±23,5(38-156)	67,6±23,2(35-156)	p>0,05
ET-septal (ms)	284,6±23,4(237-334)	278,3±15,4(245-293)	p>0,05
TSZ-septal (ms)	395,6±38,5(304-494)	399,2±23,2(353-439)	p>0,05

Hasta ve kontrol grubu arasında; bazal serum ferritin seviyeleri açısından anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), bazal serum NT-proBNP değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma başlangıcında yapılan doku Doppler değerlendirmelerine göre; hastalarımızda sistolik fonksiyonu gösteren S-lateral, S-septal, ET-septal ve TSZ-lateral ile diyastolik fonksiyonu gösteren IVRT-lateral, IVCT-lateral, IVCT-septal, ve A-septal değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuş olduğu görüldü (tablo-15).

Tablo-15: Hasta ve kontrol grubunun bazal verileri

	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol Grubu (n=37)	p değeri
Ferritin (ng/ml)	2242,3±2174,2 (109-9843)	29,2±17,7 (5,4-69,9)	<0,001
NT-proBNP(fmol/ml)	55±69 (3-287,7)	41,8 ±28,4(2-123,7)	$p>0,05$
S-lateral (cm/s)	10,2±1,8 (7-15)	12,4±1,9 (8-16)	$p<0,001$
E-lateral (cm/s)	20±3,9 (10-26)	19,4±4,2 (13-27)	$p>0,05$
A-lateral (cm/s)	9±3,3 (4-16)	9,7±2,2 (6-14)	$p>0,05$
IVRT-lateral (ms)	51,1±14,8 (24-94)	39,9±10,2 (21-59)	$p<0,005$
IVCT-lateral (ms)	79,5±24,5 (41-167)	59,6±13,1 (36-79)	$p=0,001$
ET-lateral (ms)	286,1±18(245-331)	299,7±15,8(277-334)	$p<0,05$
TSZ-lateral (ms)	417,8±37,4(343-545)	396,2±28,3(330-440)	$p<0,05$
S-septal (cm/s)	7,3±1,1 (4-9)	8,3±1,3 (6-10)	$p<0,05$
E-septal (cm/s)	13,7±2,3 (6-18)	14,9±2,7 (10-21)	$p>0,05$
A-septal (cm/s)	6,3±2,3 (2-15)	7±0,9 (5-8)	$p<0,05$
IVRT-septal (ms)	53,6±9,1 (37-72)	49,4±11,5 (31-73)	$p>0,05$
IVCT-septal (ms)	67,8±23,2(35-156)	53,2±11,6 (31-79)	$p<0,01$
ET-septal (ms)	279,2±22,2(237-334)	283,6±15,1(237-334)	$p>0,05$
TSZ-septal (ms)	396,8±33,8(304-494)	386,6±21,6(355-431)	$p>0,05$

Serum ferritin, NT-proBNP düzeyleri ve T2*MRI ölçümlerinin doku Doppler verileri ile arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalarımız serum ferritin değerine göre 2500 ng/ml altı ve üstü olarak 2 gruba ayrıldığında; hastaların doku Doppler ölçümleri arasında farklılık olmadığını saptandı ($p>0.05$; tablo-16).

Tablo-16: Bazal ferritin değerine göre hastaların bazal verileri

	Ferritin <2500 ng/ml n=21 (%63,6)	Ferritin >2500 ng/ml n=12 (%36,4)	p değeri
Yaş (yıl)	18,6±8 (8-33)	20±7,6 (8-36)	$p>0,05$
Cinsiyet(K/E)	10/11	6/6	$p>0,05$
NT-proBNP (fmol/ml)	42,3±57,8 (3-180)	77,2± 86,9(3-287,7)	$p>0,05$
T2*MRI (ms)	19±5,8 (7,3-28)	16,3±6,9 (8-29,8)	$p>0,05$
S-lateral (cm/s)	10±1,4 (7-12)	10,6±2,4(7-15)	$p>0,05$
E-lateral (cm/s)	20,2±3,7(10-26)	19,9±4,4(10-26)	$p>0,05$
A-lateral (cm/s)	8,5±2,6(4-13)	10,2±4,2(4-16)	$p>0,05$
IVRT-lateral (ms)	52,3±14,1(33-94)	48,9±16,3(24-91)	$p>0,05$
IVCT-lateral (ms)	83,7±27,8(41-167)	72,3±15,8(48-100)	$p>0,05$
ET-lateral (ms)	288,8±17,4(261-331)	281,4±18,7(245-307)	$p>0,05$
TSZ-lateral (ms)	426,4±37,4(377-545)	402,7±33,7(343-450)	$p>0,05$
S-septal (cm/s)	7,5±0,9(6-9)	7,1±1,4(4-9)	$p>0,05$
E-septal (cm/s)	14,3±1,9(10-18)	12,7±2,8(6-15)	$p>0,05$
A-septal (cm/s)	6,6±2,3(4-15)	5,8±2,2(2-10)	$p>0,05$
IVRT-septal (ms)	54,4±9,4(37-72)	52,3±8,8(38-68)	$p>0,05$
IVCT-septal (ms)	65,1±24,7(35-156)	71,9±20,4(46-114)	$p>0,05$
ET-septal (ms)	275,9±22,6(245-334)	267,3±16,3(237-288)	$p>0,05$
TSZ-septal (ms)	405,6±29(353-494)	381,5±37,3(304-439)	$p>0,05$

Hastalar kardiyak T2* MRI sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı;

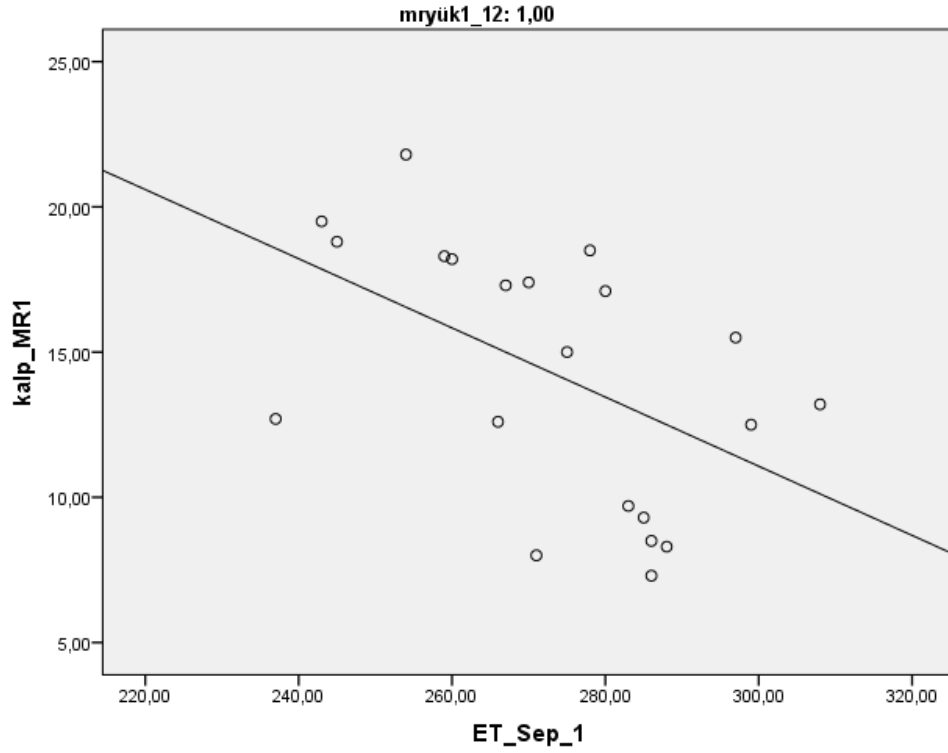
1. Kardiyak demir birikimi olan (T2*MRI<20 ms)
2. Kardiyak demir birikimi olmayan (T2*MRI>20 ms).

Bu grupların doku Doppler verileri karşılaştırıldığında; demir birikimi olan grupta diyastolik fonksiyonu gösteren IVCT-septal süresinin, kardiyak demir birikimi olmayan gruba göre daha kötü olduğu bulundu (tablo-17).

Tablo-17: Kalp T2*MRI sonucuna göre hastaların bazal verileri

	T2*MRI <20 ms n=21 (%63,6)	T2*MRI >20 ms n=12 (%36,4)	p değeri
Yaş (yıl)	18,2±7,4 (8-36)	19,5±8,6 (9-33)	p>0,05
Cinsiyet (K/E)	8/13	8/4	p>0,05
Ferritin (ng/ml)	2671,2±2248,9 (354-9843)	1491±1372,1 (109-4259)	p>0,05
NT-proBNP (fmol/ml)	53,8±73,7 (3-287,7)	57,6±63,1 (3-175,9)	p>0,05
S-lateral (cm/s)	10,3±1,9 (7-15)	10,2±1,5 (7-12)	p>0,05
E-lateral (cm/s)	20,3±3,8 (10-26)	19,7±4,1 (10-25)	p>0,05
A-lateral (cm/s)	8,5±3,4 (4-15)	10,1±3 (6-16)	p>0,05
IVRT-lateral (ms)	51,1±17,9 (24-94)	51±7,3 (40-65)	p>0,05
IVCT-lateral (ms)	73,8±26,5 (48-167)	79,1±21,6 (41-126)	p>0,05
ET-lateral (ms)	287,3±19,7 (245-331)	284,1±15,1 (261-310)	p>0,05
TSZ-lateral (ms)	418,1±41,9(343-545)	417,1±29,6(377-467)	p>0,05
S-septal (cm/s)	7,1±1,2 (4-9)	7,7±0,9 (6-9)	p>0,05
E-septal (cm/s)	13,6±2,6 (6-18)	14±2 (10-16)	p>0,05
A-septal (cm/s)	6,2±2,6 (2-15)	6,4±1,7 (4-10)	p>0,05
IVRT-septal (ms)	54±9,8 (37-72)	52,9±8,1 (40-62)	p>0,05
IVCT-septal (ms)	73,6±25,1(46-156)	57,1±15,2(35-84)	p<0,05
ET-septal (ms)	273,2±18,9 (237-308)	289,6±24,4 (256-334)	p>0,05
TSZ-septal (ms)	395,2± 38,2 (304-494)	399,7±25,8 (353-436)	p>0,05

Kalp T2*MRI<20 ms olan hasta grubu kendi içinde ayrıca değerlendirilerek, kalp T2*MRI ölçümleri Doku Doppler verileri ile karşılaştırıldı. Sadece ET-septal ile kalp T2*MRI ölçümleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı ($r:-0,507$, $p=0,019$; şekil-8). Demir yükü arttıkça sistolik disfonksiyonu gösteren ET-septal süresi uzamakta idi.



Şekil-8: Kardiyak demir birikimi olan hastaların T2*MRI ile ET-septal ölçümleri arasındaki korelasyon

Kalp T2*MRI>20 ms ve T2*MRI<20 ms olan iki grubun verileri kontrol grubu verileri ile ayrı ayrı karşılaştırıldı:

I. Demir birikimi olan grup (kalp T2*MRI<20 ms) kontrol grubu ile kıyaslandığında; sistolik fonksiyonu gösteren S-lateral ve S-septal ölçümleri ile, diyastolik fonksiyonu gösteren ve A-septal, IVRT-lateral, IVCT-lateral ve IVCT-septal değerleri arasında anlamlı derecede bozukluk vardı (tablo-18).

Tablo-18: Kardiyak demir birikimi olan hastalar ve kontrol grubunun bazal verilerinin karşılaştırılması

	T2*MRI< 20ms (n=21)	Kontrol (n=37)	p
Yaş (yıl)	18,2±7,4 (8-36)	19,9 ± 8,4 (8-35)	p>0,05
Cinsiyet (K/E)	8/13	18/19	p>0,05
Ferritin (ng/ml)	2671,2±2248,9 (354-9843)	29,2±17,7 (5,4-69,9)	p<0,001
NT-proBNP(fmol/ml)	53,8±73,7(3-287,7)	41,8 ±28,4 (2-123,7)	p>0,05
S-lateral (cm/s)	10,3±1,9 (7-15)	12,4±1,9 (8-16)	p=0,001
E-lateral (cm/s)	20,3±3,8 (10-26)	19,4±4,2 (13-27)	p>0,05
A-lateral (cm/s)	8,5±3,4 (4-15)	9,7±2,2 (6-14)	p>0,05
IVRT-lateral(ms)	51,1±17,9 (24-94)	39,9±10,2 (21-59)	p<0,05
IVCT-lateral(ms)	73,8±26,5 (48-167)	59,6±13,1 (36-79)	p<0,005
ET-lateral (ms)	287,3±19,7 (245-331)	299,7±15,8(277-334)	p>0,05
TSZ-lateral (ms)	418,1±41,9 (343-545)	396,2±28,3(330-440)	p>0,05
S-septal (cm/s)	7,1±1,2 (4-9)	8,3±1,3 (6-10)	p<0,05
E-septal (cm/s)	13,6±2,6 (6-18)	14,9±2,7 (10-21)	p>0,05
A-septal (cm/s)	6,2±2,6 (2-15)	7±0,9 (5-8)	p<0,05
IVRT-septal (ms)	54±9,8 (37-72)	49,4±11,5 (31-73)	p>0,05
IVCT-septal(ms)	73,6±25,1(46-156)	53,2±11,6 (31-79)	p=0,001
ET-septal (ms)	273,2±18,9 (237-308)	283,6±15,1(237-334)	p>0,05
TSZ-septal (ms)	395,2± 38,2(304-494)	386,6±21,6(355-431)	p>0,05

II. Demir birikimi olmayan grup (kalp T2*MRI>20 ms) ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; sol ventrikül lateral kısmından alınan (S, IVRT, IVCT ve ET) ölçümlerin kontrol grubuna göre anlamlı derecede kötü olduğu saptandı (p<0.05; tablo-19). Septumdan yapılan doku Doppler ölçümleri ise kontrol grubundan farksız idi (p>0,05).

Tablo-19: T2*MRI sonucuna göre kardiyak demir birikimi olmayan hastalar ve kontrol grubunun bazal verileri

	T2*MRI >20 ms n=12	Kontrol Grubu n=37	p değeri
Yaş (yıl)	19,5±8,6 (9-33)	19,9 ± 8,4(8-35)	p>0,05
Cinsiyet (K/E)	8/4	18/19	p>0,05
Ferritin (ng/ml)	1491±1372,1 (109-4259)	29,2±17,7 (5,4-69,9)	p<0,05
NT-proBNP(fmol/ml)	57,6±63,1 (3-175,9)	41,8 ±28,4 (2-123,7)	p>0,05
S-lateral (cm/s)	10,2±1,5 (7-12)	12,4±1,9 (8-16)	p=0,001
E-lateral (cm/s)	19,7±4,1 (10-25)	19,4±4,2 (13-27)	p>0,050
A-lateral (cm/s)	10,1±3 (6-16)	9,7±2,2 (6-14)	p>0,05
IVRT-lateral (ms)	51±7,3 (40-65)	39,9±10,2 (21-59)	p<0,005
IVCT-lateral (ms)	79,1±21,6 (41-126)	59,6±13,1 (36-79)	p<0,005
ET-lateral (ms)	284,1±15,1(261-310)	299,7±15,8(277-334)	p<0,05
TSZ-lateral (ms)	417,1±29,6(377-467)	396,2±28,3(330-440)	p>0,05
S-septal (cm/s)	7,7±0,9 (6-9)	8,3±1,3 (6-10)	p>0,05
E-septal (cm/s)	14±2 (10-16)	14,9±2,7 (10-21)	p>0,05
A-septal (cm/s)	6,4±1,7 (4-10)	7±0,9 (5-8)	p>0,05
IVRT-septal (ms)	52,9±8,1 (40-62)	49,4±11,5 (31-73)	p>0,05
IVCT-septal (ms)	57,1±15,2(35-84)	53,2±11,6 (31-79)	p<0,05
ET-septal (ms)	289,6±24,4(256-334)	283,6±15,1(237-334)	p>0,05
TSZ-septal (ms)	399,7±25,8(353-436)	386,6±21,6(355-431)	p>0,05

Hastalarımızın bazal değerleri, 6. ve 12. aydaki değerlendirmeleri toplu olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir. Buna göre kalp T2* değerlerinde belirgin bir iyileşme görülmektedir (p<0,05; tablo-20).

Tablo-20: Hastaların bazal, 6.ay ve 12.ay verileri

	Bazal	6. ay	12. ay
Ferritin (ng/ml)	2242,3±2174,2 (109-9843)	2436,5±2208,4 (363-10.000)	22475,4±2453,6 (335-12.000)
NT-proBNP (fmol/ml)	55±69(3-287)	83,8±109,4 (3-509,2)	43,3±77,4 (3-304,7)
T2*MRI (ms)	18,7±7,7 (7,3-29,8)	21,7±9,2 (3,8-41)	24,6±11,9 (5,5-40,8)
S-lateral (cm/s)	10,2±1,8 (7-15)	9,6±1,6 (7-14)	9,4±1,3 (7-12)
E-lateral (cm/s)	20,1±3,9 (10-26)	18,8±3,7 (13-26)	18,7±3,7 (13-26)
A-lateral (cm/s)	9±3,3 (4-16)	9,1±3,7 (3-20)	9,2±2,6 (6-15)
IVRT-lateral(ms)	51,1±14,8 (24-94)	52,2±15,5 (31-99)	51,4±18,4 (24-95)
IVCT-lateral(ms)	79,5±24,5(41-167)	80,6±24,8 (43-150)	79±20,9 (50-117)
ET-lateral (ms)	286,1±18(245-331)	293,5±22(219-329)	300±24(264-360)
TSZ-lateral (ms)	417,8±37,4 (343-545)	427,7±38,9 (362-508)	434,5±38,5 (372-505)
S-septal (cm/s)	7,3±1,1 (4-9)	7,6±0,9 (5-9)	7,8±1,1 (6-10)
E-septal (cm/s)	13,7±2,3 (6-18)	14±2,4 (8-19)	14,6±2,1 (11-18)
A-septal (cm/s)	6,3±2,3 (2-15)	6,4±3,1 (3-16)	5,9±2,3 (4-14)
IVRT-septal (ms)	53,6±9,1 (37-72)	50,5±11,3 (33-95)	52,8±9,3 (38-70)
IVCT-septal (/s)	67,8±23,2(35-156)	69,7±23(31-141)	66,8±21(41-124)
ET-septal (ms)	279,2±22,2 (237-334)	285,8±21,3 (243-327)	294,4±22,9 (246-337)
TSZ-septal (ms)	396,8±33,8 (304-494)	405,4±35,9 (341-491)	414,2±32,6 (364-491)

Serum ferritin sınır değeri 2500 ng/ml olarak tanımlandığında; 1 yıllık süreç içinde doku doppler verileri arasında, sadece tabloda gösterilen verilerde anlamlı değişiklik olmuştur (tablo-21).

Tablo-21: Serum ferritin sınır değerine göre doku Doppler verilerinin zaman içinde değişimi

	Ferritin <2500 ng/ml (n=21)	Ferritin >2500 ng/ml (n=12)	p
E-Lateral/bazal-6.ay	0,00 (-0,27;0,3)	-0,137 (-0,43;0,06)	0,002
E-Lateral/bazal-12.ay	-0,047 (-0,19;0,50)	-0,176(-0,35;-0,13)	0,026
A-Lateral/bazal-6.ay	0,00 (-0,33;3,00)	-0,129(-0,62;0,33)	0,036
IVCT-Lateral/bazal-6.ay	-0,685 (-0,35;0,44)	0,139 (-0,41;0,50)	0,04

Buna göre;

-Serum ferritini düşük olan grupta; 1 yıllık süreçte diyastolik fonksiyonu gösteren E ve A-lateral dalgaları ilk 6 ayda değişiklik göstermemiştir. E-lateral bazal ve 12. aylar arasında %4,7 kötüleşme göstermiştir. Diyastolik fonksiyon göstergesi olan IVCT-lateral ise; %68,5 oranında azalarak iyileşme yönünde gelişim göstermiştir.

-Serum ferritini yüksek olan grupta ise; 1 yıllık süreçte E-lateral %13,7- %17,6, A-lateral ise ilk 6 ayda %12,9 azalarak, IVCT-lateral ise %13,9 artarak; diyastolik fonksiyonlarının kötü etkilendiği sonucunu desteklemiştir.

Hastalar T2*MRI sonuçlarına göre kalp demir birikimi olan (T2*MRI<20ms) ve olmayan (T2*MRI>20ms) olarak 2 gruba ayrıldığında; 1 yıllık izlem süresince doku Doppler verileri içerisinde, sadece tablodaki verilerde anlamlı değişim olmuştur (Tablo-22).

Tablo-22: T2*MRI sonuçlarına göre doku Doppler verilerinin zaman içinde değişimi

	T2*MRI <20 ms n=21	T2*MRI>20 ms n=12	p
E-Lateral/bazal-6.ay	-0,16 (-0,35;0,24)	-0,0015 (-0,14;0,50)	0,033
IVRT-Lateral/bazal-6.ay	-0,06 (-0,52;2,08)	0,0104 (-0,25;0,39)	0,002
IVRT-Septal/bazal-6.ay	-0,1081 (-0,31;0,48)	0,0388 (-0,25;0,20)	0,027
IVCT-Septal/bazal-6.ay	0,00 (-0,66;0,45)	0,225 (-0,17;0,91)	0,030

Buna göre;

-Kalp demir birikimi olan grupta; diyastolik fonksiyonlardan IVRT lateral (%6) ve septal (%10) ilk 6 ayda iyileşme yönünde bir değişiklik göstermiştir. Diğer diyastolik fonksiyonlardan E-lateral %16 oranında kötüleşmiştir. IVCT-septal ise değişiklik göstermemiştir.

-Demir birikimi olmayan grupta ise; ilk 6 ayda diyastolik fonksiyonlardan gösteren E-lateral (%0,1), IVRT-lateral (%1), IVRT-septal (%3,8), IVCT-septal (%22,5) oranında daha kötüye gitmiştir.

DFP-DFO ve DFX alan hastaların bazal ferritin, BNP, Kalp MR ve doku Doppler verilerinin değişimi 6. ay ve 12 ay ile karşılaştırıldığında süreç içinde farklılık saptanmadı (p>0,05).

Hastalarımızın 3 farklı zamanda yapılan kalp T2*MRI verileri ile serum ferritin ve NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (tablo 23).

Tablo-23: T2*MRI ile eş zamanlı ölçülen serum ferritin ve NT-proBNP düzeylerinin ilişkisi

	Kalp T2* MRI Bazal	Kalp T2* MRI 6.ay	Kalp T2* MRI 12.ay
Ferritin-bazal	$\rho= 0,12$	-	-
Ferritin-6.ay	-	$\rho= 0,3$	-
Ferritin-12.ay	-	-	$\rho= 0,43$
NT-proBNP-bazal	$\rho= 0,35$	-	-
NT-proBNP-6.ay	-	$\rho= 0,29$	-
NT-proBNP-12.ay	-	-	$\rho= 0,69$

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Çalışmamızda talasemi majorlu olguların serum ferritin, serum NT-proBNP düzeyleri, kalp T2*MRI ve doku Doppler ölçümleri, bir yıllık izlem süresince değişimleri ve birbirleri ile olan ilişkileri araştırıldı.

Çalışma başlangıcında; hasta grubu ile uygun yaş ve cinsiyet dağılımına sahip sağlıklı kontrollerin demografik verileri karşılaştırıldı. Hastalarımızın hem boy hem de kiloları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p<0,05$; tablo-7). Talasemili hastalarda; kronik anemiye bağlı doku hipoksisi, hemosiderozise bağlı endokrin fonksiyon bozuklukları (büyüme hormonu eksikliği ya da yetersizliği, hipotiroidi, hipogonadizm), splenomegali, şelasyon tedavisi, çinko ve folat eksikliği, yetersiz beslenme, stres gibi büyümeyi kötü etkileyen birçok faktör ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (2,23,32).

Çalışmaya alınan hastalar; talasemi ile ilişkili komplikasyon, aldığı şelasyon, kardiyak ilaç kullanma ve splenektomili olma özellikleri açısından birbirinden farklı idi. Bu özelliklerin; literatürde sınır değerleri daha önceden tanımlanmış olan, serum ferritin ve kalp T2*MRI üzerine, istatistiksel anlamlı bir etkisi bulunmadı ($p>0,05$; tablo-18, tablo-19). Çalışmamızda, serum NT-proBNP kontrollerden farksız bulunduğu için bir sınır değer alınamamıştır. Doku Dopplerinde ise; çok sayıda parametre ve her bir parametre için yaş, cinsiyet gibi birçok değişken olduğundan, bir sınır değer tanımlanamamıştır. Dolayısıyla doku Doppler verileri; yukarıda tanımlanan hasta özelliklerinin var olup olmama durumuna göre gruplandırılarak karşılaştırılmışlardır. Buna göre; aldıkları şelasyon tedavileri ve komplikasyon varlığı, doku Doppler sonuçlarına etkisizdir (tablo-11, tablo-14). Splenektomili olguların ise; sistolik ve diyastolik disfonksiyonları splenektomi olmayanlara göre anlamlı olarak daha belirgindir (tablo-10). Ancak bu olguların yaş grubu; splenektomi yapılmayanlardan anlamlı derecede daha büyüktür ($p<0,005$). Ayrıca, daha önceden kardiyak olay öyküsü olan ve başlangıçta kardiyak ilaç alan 8 (%24,2) olgu da splenektomili grupta idi. Bu 8 olgunun da yaş ortalaması

28±5 yıl ile oldukça büyüktür (tablo-13). Splenektomili grupta saptanan kardiyak disfonksiyon; hem yaş grubunun büyük olmasına hem de kardiyak olay geçiren hastaların hepsinin bu grupta olmasına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda da; özellikle 20 yaş üstündeki hastalarda kardiyak ilaç kullanılmasını gerektirecek ritim bozukluğu ya da kalp yetersizliği geliştiği gösterilmiştir (89,113).

Hastalarımızda beklendiği gibi kronik transfüzyon nedeniyle serum ferritin seviyesi anlamlı olarak yüksek idi ($p<0,001$; tablo-15). Transfüzyona ek olarak artmış gastrointestinal demir emilimi de demir yükünü arttırmaktadır (1,32). Bazal serum ferritin seviyesi ile NT-proBNP, kalp T2*MRI ve doku Doppler ölçümleri arasında korelasyon saptamadık ($p>0,05$). Silvilairat ve Uçar grupları da (83,114) serum ferritin ve doku Doppler ölçümleri arasında bir ilişki bulmamışlardır. Çalışmamızda serum ferritin değeri 2500 ng/ml sınır alındığında da; hastaların bazal serum NT proBNP, T2*MRI ve doku Doppler ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p>0,05$; Tablo-16). Serum ferritin değeri, talasemili hastalarda vücut demir birikimini gösteren güvenilir bir parametre değildir. Endomiyokardiyal biyopsi ile saptanan kardiyak demir birikimi ile serum ferritini arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (115). Ağır kardiyak hemosiderozisli olgularda bile, serum ferritin düzeyi düşük olabilir. Literatürde de serum ferritin değerleri ile kalp T2*MRI değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır (90,94).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak; hastalar bir yıllık izlem içinde yeniden değerlendirilmişlerdir. Bazal serum ferritin değeri 2500 ng/ml sınır değer alındığında; ferritin değeri düşük ve yüksek olan hasta gruplarında, bazal doku Doppler verileri birbirine benzerdir ($p>0,05$; tablo-16). Ancak, izlemde diyastolik fonksiyonları gösteren doku Doppler ölçümlerinin, serum ferritini yüksek olan grupta giderek daha kötüleştiği saptanmıştır (tablo-21). Sonuç olarak; ferritin değeri 2500 ng/ml'den daha yüksek olan grupta, hastaların kardiyak durumunu sadece T2*MRI ile değil, doku Doppler incelemesi ile de değerlendirmek önemlidir.

Çalışmamızda kardiyak etkilenmeyi gösterebilecek biyokimyasal belirteç; serum NT-proBNP değeri, hasta ve kontrol gruplarında birbirine

benzerdi ($p>0,05$; tablo-15). Erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda; primer kalp hastalıklarında ve sekonder nedenlerle gelişen kardiyak patolojilerde BNP ve NT-proBNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (100-108). Özellikle, dispne ve göğüs ağrısının kardiyak nedenlere bağlı gelişip gelişmediğini ayırt etmede kullanılmaktadır (104,106). Ancak, talasemi majorlu hastalarda BNP'nin kardiyak etkilenmeyi göstermesi ile ilgili az sayıda çalışma vardır ve sonuçlar da birbirleri ile çelişmektedir. Bu çelişki; çalışmalardaki talasemili hastaların kardiyak özelliklerinin farklı olması ile açıklanabilir. Örneğin; Uçar ve ark. (114); kardiyak açıdan asemptomatik talasemi majorlu hastalarda plazma BNP değerlerini sağlıklı kontrollerle benzer bulurken, Cheema ve ark. (110); serum BNP düzeyini talasemililerde daha yüksek bulmuşlardır. Tanner ve ark. (90) ise; T2*MRI ile plazma BNP değerleri arasında zayıf korelasyon olduğunu ve kardiyak hemosiderozis tespitinde, plazma BNP duyarlılığının %4,6 olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda serum NT-pro-BNP düzeyi ile doku Doppler verileri arasında da bir korelasyon saptamadık ($p>0,05$). Bu konuda literatürde de farklı sonuçlar bildirilmektedir (109-112). Çalışmamızda incelenen veriler ile serum NT-proBNP değeri arasında ilişki bulunmaması ve kontrol grubu sonuçların benzer olması; hasta grubumuzda ağır kalp hemosiderozisli olgu sayısının düşük olmasına (kardiyak T2*MRI < 10, n= 6/33, %18,2) ve olguların hiçbirinde kalp yetmezliği bulgularının olmamasına bağlı olabilir. Aessopos ve ark. (109) talasemililerde plazma BNP düzeyini; en ağır kalp yetmezliği bulguları olan, evre III ve IV hastalarda, daha yüksek bulmuşlardır. Ancak bu yükseklik bile, talasemi dışı nedenler ile kalp yetmezliği bulguları olan hastalardan daha düşüktür. Sonuç olarak; literatürde talasemili hastalarda genellikle serum BNP değerinin normal sınırlarda bulunması başlıca iki faktöre bağlanmıştır;

a. Bu olgularda son dönem kalp yetmezliği bulguları gelişene kadar yüksek kardiyak atım hacminin korunması,

b. Kardiyak hemosiderozisin kendisinin miyokartta hücrel hasar yaratarak, BNP'nin miyokart hücrelerinden sentez ve salımının bozulması (79,109,115,116).

Çalışmamızda bazal doku Doppler verileri kontrol grubu ile kıyaslandığında; lateral duvardan ölçülen ve sistolik fonksiyonu gösteren “S, ET ve TSZ-lateral” ölçümlerinin kontrol grubuna göre daha kötü etkilendiği saptanmıştır (tablo-15). Ancak bu ölçümlerden; istatistiksel olarak en anlamlı etkilenen S-lateral dalgasıdır ($p<0.001$; tablo-15). Ayrıca septumdan ölçülen ve gene sistolik fonksiyonları gösteren S ve IVCT-septal ölçümleri de kontrollerden daha bozuktur ($p<0.05$, $p<0,01$; tablo-15). Literatürde de benzer şekilde; sistolik fonksiyonu gösteren S-lateral ve S-septal dalgalarının, talasemi majorlu hastalarda kontrollere göre belirgin olarak kötü olduğu tanımlanmıştır (84,112,117). Bu çalışmalarda da; hastaların konvansiyonel M-mode EKO ile ölçülen, EF ve FS değerleri, bizim çalışmamızda olduğu gibi normal sınırlardadır. Bu nedenle; talasemi majorlu hastaların, kardiyak durumlarının sadece konvansiyonel EKO ile değil, doku Doppler ile de değerlendirilmesi önemlidir.

Bu çalışmada; çalışma başlangıcında yapılan doku Dopplerinde diyastolik disfonksiyonu gösteren ve lateralden değerlendirilen E ve A-lateral ölçümleri, kontrol grubu ile benzerdir ($p>0,05$; tablo-15). Ancak, aynı yerden ölçülen IVCT-lateral değeri, kontrol grubuna göre belirgin etkilenmiştir ($p=0,001$; tablo-15). Septumdan yapılan ölçümlerde de; hasta grubunda, A-septal dalgası ve IVCT-septal anlamlı olarak kötü bulunmuştur ($p<0,05$ ve $p<0,01$; tablo-15). Genellikle literatürde; S, E ve A dalgaları incelenmiş ve bizim çalışmamızdaki kadar çok parametrelili doku Doppler ölçümleri yapılmamıştır. Ancak bu çalışmalarda da; hasta grubunun sağlıklı kontrollere göre, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının, daha kötü etkilendiği ortaya konmuştur (84,85,114). Talasemi majorlu çocuklarda; literatürde en fazla doku Doppler parametrelerinin değerlendirildiği çalışma, Türkiye’den Uçar ve arkadaşlarına aittir (116). Çalışmamıza benzer bir şekilde, Uçar ve ark.’da IVCT-lateral ve ET-lateral ölçümlerinin kontrol grubuna göre, hastalarda daha etkilenmiş olduğunu bulmuşlardır ($p<0,05$).

Kalp T2*MRI sonucuna göre demir yükü olan ve olmayan olguların; 1 yıllık süreçteki doku Doppler verilerinin değişimi, ayrıca incelenmiştir (tablo-21). Buna göre; izlemde sadece diyastolik fonksiyonlar anlamlı

değişiklik göstermiştir. Talasemili olgularda restriktif tipte kardiyomyopati ön planda olduğu için; diyastolik fonksiyonlar sistolik fonksiyonlara göre daha erken bozulmaktadır (71,79). Çalışma sonucumuz da bu bulguyu desteklemektedir. İlginç olarak; demir yükü olmayan grupta diyastolik fonksiyonlar anlamlı olarak daha kötüye gitmiştir (tablo-22). Çalışmamızda şelasyon yoğunluğu T2*MRI sonucuna göre yapılmıştır. Bu nedenle; T2*MRI>20ms'den yüksek olan olgularda, şelasyon yoğunluğunun artırılmamış olması, kardiyak fonksiyonların kötüye gitmesinden sorumlu olabilir.

Çalışmamızda hem bazal hem de bir yıllık izlem süresince periodik (bazal, 6 ve 12. aylarda) değerlendirmelerde; kalp T2*MRI ve doku Doppler ölçümleri arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$; tablo-23). Aypar ve ark.(118) ise, T2*MRI ile S-septal ve E-septal arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bu grubun bizden farkı; kardiyak demir yükü yüksek olan hasta sayısının (%86), bizim çalışmamızdan (%63) daha yüksek olmasıdır.

Literatürden farklı olarak; çalışmamızda kardiyak demir yükü olan (T2*MRI <20 ms) ve olmayan hastalar (T2*MRI >20 ms) ayrıca değerlendirilmiştir. Her iki grubun yaş, serum NT-proBNP, serum ferritin ölçümleri arasında fark yoktur ($p>0,05$; tablo-17). Gruplar arasında doku Doppler ölçümleri kıyaslandığında; sadece diyastolik fonksiyonu gösteren IVCT-septal değerinin, demir birikimi yüksek olan grupta, daha olumsuz etkilendiği saptanmıştır ($p<0,05$; tablo-7). Çalışmamızda bazal T2*MRI sonuçları ve doku Doppler ölçümleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Buna karşın; hasta grubu T2*MRI sonucuna göre demir birikimi olan ve olmayan diye 2 gruba ayrıldığında, kardiyak demir yükü olan hastaların ET-septal değeri ile T2*MRI değerleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterildi ($r:-0,507$; $p=0,019$; şekil-8). Yani; kardiyak demir birikimi arttıkça, ejeksiyon zamanını gösteren ve sistolik fonksiyonu değerlendiren ET-septal uzamakta idi.

Kardiyak demir yükü olmayan (T2*MRI> 20ms) grubun ise, T2*MRI sonuçları ile doku Doppler ölçümleri arasında korelasyon gösteremedik ($p>0,05$). Ancak bu hastaların kontrollere göre; sol ventrikül lateral

duvarından ölçülen sistolik (S-lateral ve ET-lateral) ve diyastolik fonksiyona (IVRT-lateral ve IVCT-lateral) ait bozuklukların olduğunu saptadık (tablo-19). İlginç olarak bu grupta septumdan alınan tüm ölçümler kontrol grubundan farksızdı ($p>0,05$; tablo-19). Kardiyak demir yükü tespitinde kullanılan T2*MRI ile ölçümleri interventriküler septumdan gerçekleştirilmekte ve buna göre kardiyak demir birikiminin güvenli ya da tehlikeli sınırlarda olduğuna karar verilmektedir. Ancak; bizim hastalarımızda, güvenli sınır olarak kabul edilen 20 ms üstünde bile, sol ventrikül lateral duvarına ait sistolik ve diyastolik fonksiyonlar bozuk bulunmuştur. Kalpte demir birikimi; homojen dağılım yerine yamalı bir şekilde olduğundan, kalbin anatomik alanları farklı ağırlıkta etkilenebilmektedir (119). Doku Doppler ölçümleri ise; farklı bölgelerden ölçüm olarak direkt miyokart fonksiyonlarını değerlendirmektedir. Ayrıca, talasemik hastalarda özellikle ileri yaşlarda karşımıza çıkabilecek; diyabet, hipotiroidi, hipokalsemi gibi endokrin nedenler de kardiyak fonksiyonları, hemosiderozisten bağımsız olarak kötü etkileyebilir. Bu nedenlerle; sadece kalp T2* MRI sonucuna göre demir yükünü saptamak, hastaların kardiyak durumlarını değerlendirmede yetersiz kalabilir. Bu hastalarda kardiyak demir birikimi olmadığı (T2*MRI>20 ms) düşünülse bile, doku Doppleri ile serbest duvar hareketlerinin değerlendirilmesi, hekimleri tedavide daha doğru yönlendirecektir.

Sonuç olarak; serum NT-proBNP, talasemili ve konvansiyonel M-mode EKO'da normal sistolik fonksiyonu olan hastalarda, kardiyak etkilenmeyi göstermemektedir. Hastaların T2*MRI değerleri 1 yıllık izlemde giderek iyileşse de; bazal ferritin değeri >2500 ng/ml olan grupta, diyastolik fonksiyonlar giderek daha kötü etkilenmiştir. T2*MRI'ya göre demir birikimi olmayan (>20 ms) hastaların doku Doppleri ile septumdan ölçülen verileri kontrollerden farksızdır. Ancak; lateral duvardan alınan ölçümlerde, hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyona ait anlamlı fonksiyon bozuklukları saptanmıştır. Bu olguların 1 yıllık izlemdeki değişimlerine bakıldığında, T2*MRI sonucu >20 ms olan grubun diyastolik kalp fonksiyonları daha kötü etkilenmiştir. Bu nedenle, hastaların kardiyak durumları ve şelasyon tedavileri sadece kalp T2*MRI ölçümlerine göre yapılmamalıdır. Bu hastaların doku

Doppler ölçümleri ile kardiyak fonksiyonları değerlendirilerek, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyak komplikasyonların daha iyi yönetileceği kanısına varılmıştır.

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) Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia-a global public health problem. Nat Med.1996;2:847-9.
- 4) Williams TN, Wambua S, Uyoga S, et al. Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemias protect against severe and fatal Plasmodium falciparum malaria on the coast of Kenya. Blood. 2005;106:368-71.
- 5) Luzzi GA, Merry AH, Newbold CI, et al. Surface antigen expression on Plasmodium falciparum-infected erythrocytes is modified in alpha- and beta-thalassemia. J Exp Med. 1991;173:785-91.
- 6) Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. The increased susceptibility of young red cells to invasion by the malarial parasite Plasmodium falciparum. Br J Haematol. 1980;45:285-95.
- 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) Günay Ü, Songür S, Meral A. Bursa ilinde beta-talasemi taşıyıcılığı sıklığı taraması. Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 1994;37:419-23.
- 10) Cooley TB, Lee OP. Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Amer Pediatr Soc. 1925;37:29.
- 11) Kazazian HH Jr. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. Semin Hematol. 1990;27:209-28.
- 12) Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Kutlar A, et al. A C →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.
- 13) Urrechaga E. Red blood cell microcytosis and hypochromia in the differential diagnosis of iron deficiency and beta-thalassaemia trait. Int J Lab Hematol. 2009;31:528-34.
- 14) Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. Lancet. 1973;21:1:882.
- 15) 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.
- 16) Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. Am J Clin Pathol. 1977;67:219-26.

- 17) 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.
- 18) Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2007;13:291-304.
- 19) 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.
- 20) Safaya S, Rieder RF, Dowling CE, Kazazian HH, Adams JG. Homozygous beta-thalassemia without anemia. *Blood*. 1989;73:324-8.
- 21) Kanavakis E, Wainscoat JS, Wood WG, et al. The interaction of alpha thalassaemia with heterozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol*. 1982;52:465-73.
- 22) Basak AN. The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: The Boğaziçi university experience. *Hemoglobin*. 2007;31:233-41.
- 23) Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118:3479-88.
- 24) Olivieri NF. The beta-thalassemsias. *N Engl J Med*. 1999;341:99-109
- 25) Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;21:5-11.
- 26) Wolman IJ. Transfusion Therapy In Cooley's Anemia: Growth And Health As Related To Long-Range Hemoglobin Levels. A Progress Report. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;119:736-47.
- 27) Schorr JB, Radel E. Transfusion Therapy And Its Complications In Patients With Cooley's Anemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;119:703-8.
- 28) Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;232:201-10.
- 29) Piomelli S, Karpatkin MH, Arzanian M, et al. Hypertransfusion regimen in patients with Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;232:186-92.
- 30) Propper RD, Button LN, Nathan DG. New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood*. 1980;55:55-60.
- 31) <http://www.thalassemia.org/medical-professionals-thalassemia/>
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Marcus RE, Davies SC, Bantock HM, et al. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassemia major. *Lancet*. 1984;1:392-3

- 35) Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr*. 1991;118:540-5
- 36) Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012;120:3657-69.
- 37) Albera R, Pia F, Morra B, et al. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassemia. *Audiology*. 1988;27:207-14.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003;88:489-96.
- 41) Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine-or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006; 107:3733-7.
- 42) Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*. 2000;108:305-12.
- 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) 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.
- 45) Taher A, Al Jefri A, Elalfy MS, et al. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with beta-Thalassemia: Results from the ESCALATOR Trial. *Acta Haematol*. 2010;123:220-5
- 46) Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β -thalassemia major. *Haematologica*. 2012;97:842-8.
- 47) Cohen A, Cohen IJ, Schwartz E. Scurvy and altered iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 1981;304:158-60
- 48) Miller DM, Aust SD. Studies of ascorbate-dependent, iron-catalyzed lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1989;271:113-9.
- 49) Nienhuis AW. Vitamin C and iron. *N Engl J Med*. 1981;304:170-1.
- 50) Shinar E, Rachmilewitz EA. Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia. *Semin Hematol*. 1990;27:70-82.
- 51) Robinson MG, Watson BJ. Megaloblastic anemia complicating thalassemia major. *Am J Dis Child*. 1963;105:275-80.
- 52) Ridley CM. Zinc deficiency developing in treatment for thalassaemia. *J R Soc Med*. 1982;75:38-9.

- 53) Hajjar FM, Pearson HA. Pharmacologic treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea. *J Pediatr*;125:490-2.
- 54) Darmon M, Nicolas JF, Lamblin D. 5-Azacytidine is able to induce the conversion of teratocarcinoma-derived mesenchymal cells into epithelia cells. *EMBO J*. 1984;3:961-7.
- 55) Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet*. 1982;2:227-9.
- 56) Apperley J, Carreras E, Glukman E, Gratwohl A, Masszi T(eds) EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Trasplantation- 5Th edition. ESH Congress book. 2008.
- 57) Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of Pesaro. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;850:270-5.
- 58) Lucarelli G. Bone marrow transplantation for thalassaemia. *J Intern Med Suppl*. 1997;740:49-52.
- 59) Sabloff M, Chandy M, Wang Z, et al. HLA-matched sibling bone marrow transplantation for β -thalassemia major. *Blood*. 2011;117:1745-50.
- 60) Yesilipek MA, Ertem M, Cetin M, et al. HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: the experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Pediatr Transplant*. 2012;16:846-51.
- 61) Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:196-205.
- 62) 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.
- 63) Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. *Nature*. 2010;467:318-22.
- 64) Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001;115:239-52.
- 65) Porter JB. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2009;33:37-45..
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) Lambing A, Kachalsky E, Mueller ML. The dangers of iron overload: bring in the iron police. *J Am Acad Nurse Pract*. 2012;24:175-83.
- 69) Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail*. 2010;3:451-8.

- 70) Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-7.
- 71) Kremastinos DT, Toutouzas PK, Vyssoulis GP, et al. Global and segmental left ventricular function in beta-thalassemia. *Cardiology.*1985;72:129-39.
- 72) Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late Cardiac Complications Of Chronic, Severe, Refractory Anemia With Hemochromatosis. *Circulation.* 1964;30:698-705.
- 73) Wood JC. Cardiac complications in thalassemia major. *Hemoglobin.* 2009;33:81-6.
- 74) Taksande A, Prabhu S, Venkatesh S. Cardiovascular aspect of Beta-thalassaemia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2012;10:25-30.
- 75) Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis GN, Katritsis DG, Toutouzas PK. Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation.* 1995;91:66-71.
- 76) Lymberi P, Aessopos A, Karageorga M, et al. Increased IgA natural autoantibody activity in sera of patients with homozygous beta-thalassaemia. *Autoimmunity.* 1990;8:81-2.
- 77) Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassemia. *Blood.* 1998;92:3455-9.
- 78) Oh JK, Seward JB, Tjik AJ. Assessment of Diastolic Function. 'The Echo Manual? Oh JK, Seward JB, Tjik AJ (eds) Lippincott Williams And Wilkins, Philadelphia 1999. 45-57.
- 79) Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, et al. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart.* 2003;89:762-6.
- 80) Isaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:431-42.
- 81) Weidemann F, Eyskens B, Sutherland GR. New ultrasound methods to quantify regional myocardial function in children with heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2002;23:292-306.
- 82) Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J.* 1996;132:648-56.
- 83) Silvilairat S, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Charoenkwan P, Phornphutkul C. Tissue Doppler echocardiography reliably reflects severity of iron overload in pediatric patients with beta thalassemia. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:368-72.
- 84) Magri D, Sciomer S, Fedele F, et al. Early impairment of myocardial function in young patients with beta-thalassemia major. *Eur J Haematol.* 2008;80:515-22.
- 85) Marci M, Pitrolo L, Lo Pinto C, Sanfilippo N, Malizia R. Detection of early cardiac dysfunction in patients with Beta thalassemia by tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography.* 2011;28:175-80.

- 86) Garadah TS, Mahdi N, Kassab S, et al. The impact of two different doses of chelating therapy (deferasirox) on echocardiographic tissue Doppler indices in patients with thalassemia major. *Eur J Haematol.* 2011;87:267-73.
- 87) Galanello R, Barella S, Turco MP, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in high- and low-fetal hemoglobin beta-thalassemia intermedia patients. *Blood.* 1994;83:561-5.
- 88) 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.
- 89) 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.
- 90) 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.
- 91) Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2000;110:971-7.
- 92) Kirk P, He T, Anderson LJ, et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:315-319.
- 93) Chu WC, Au WY, Lam WW. MRI of cardiac iron overload. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36:1052-9.
- 94) Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22:2171-9
- 95) Pepe A, Positano V, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging.* 2006;23:662-8.
- 96) Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation.* 2009;120:1961-8.
- 97) Moe GM. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:208-214.
- 98) Valderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:261-268.
- 99) Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:355-358.
- 100) Jernberg T, James S, Lindahl B, et al. NTproBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:319-325.
- 101) Galvani M, Ferini D, Ottani F. Natriuretic peptides for stratifications of patient with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:327-333.

- 102) Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens*. 2000;18:1121-1128.
- 103) Kirk V, Bay M, Parner J et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail*. 2004;6:335-341.
- 104) Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E et al. N-terminal probrain natriuretic peptide in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dysnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:301-308.
- 105) Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr*. 2005 ;147:38-42.
- 106) Sezgin Evim M, Ucar B, Kilic Z, Colak O. The value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive cardiac failure and respiratory distress due to pulmonary aetiologies in infants and children. *Cardiol Young*. 2010;20:495-504.
- 107) Kurotobi S, Kawakami N, Shimizu K et al. Brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular diastolic dysfunction in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2005;26:425-430.
- 108) Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol*. 2006;108:212-215.
- 109) Aessopos A, Farmakis D, Polonifi A et al. Plasma B-type natriuretic peptide concentration in beta-thalassaemia patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:537-41.
- 110) Cheema AN, Phil M, Khan DA, Tuyyab F. Early detection of cardiac dysfunction by BNP in beta-thalassaemia major patients. *Acta Cardiol*. 2012;67:331-5.
- 111) Kremastinos DT, Hamodraka E, Parissis J, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in beta-thalassaemia major. *Am Heart J*. 2010;159:68-74.
- 112) Garadah TS, Mahdi N, Kassab S, et al. The pro-BNP Serum Level and Echocardiographic Tissue Doppler Abnormalities in Patients with Beta Thalassaemia Major. *Clin Med Insights Cardiol*. 2010 Dec 20;4:135-41.
- 113) Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR; Thalassaemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassaemia major in North America. *Blood*. 2004;104:34-9.
- 114) Uçar T, Ileri T, Atalay S, et al. Early detection of myocardial dysfunction in children with beta-thalassaemia major. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25:379-86.
- 115) Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Thalassaemia heart disease: a comparative evaluation of thalassaemia major and thalassaemia intermedia. *Chest*. 2005;127:1523-30.

- 116) Tang WH, Girod JP, Lee MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation*. 2003;108:2964-6.
- 117) Vogel M, Anderson LJ, Holden S, et al. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2003;24:113-9.
- 118) Aypar E, Alehan D, Hazirolan T, Gümrük F. The efficacy of tissue Doppler imaging in predicting myocardial iron load in patients with beta-thalassemia major: correlation with T2* cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:413-21.
- 119) Barosi G, Arbustini E, Gavazzi A, Grasso M, Pucci A. Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on iron overloaded patients. *Eur J Haematol*. 1989;42:382-8.

KISALTMALAR

- ACE: Asetilkolinesteraz
A: Atriyal hız dalgasının pik değeri
BNP: B tip Natriüretik peptid
DFP: Deferipron
DFO: Desferoksamin
DFX: Deferasiroks
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
ELISA: Enzim Immun Essay
EKG: Elektrokardiogram
EKO: Ekokardiyografi
E: Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgasının pik değeri
ET: Ejeksiyon zamanı
FS: Fraksiyonel kısalma
GİS: Gastrointestinal sistem
GvHD: Greft Versus Host Hastalığı
H⁺ : Hidrojen
HLA: Human leucocyte antigen
IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVRT: İzovolümetrik gevşeme zamanı
LIC: Liver Iron Concentration
MCV: Mean cell volume
MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
NTBI: Non-transferrin bound iron
NT-proBNP: N terminal pro B tip Natriüretik Peptid
R: Relaksasyon
S: Miyokardiyal erken sistolik hız dalgasının pik değeri
TSZ: Total sistol zamanı
VKİ: Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Yan dal ihtisasım süresince en iyi şekilde yetişmem için bilgisi ve görgüsü ile eğitimimde büyük emek harcayan, benim için örnek bir doktor ve örnek bir hoca olan, sayın hocam Prof. Dr Adalet Meral Güneş'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Dört yıl süresinde bana bir arkadaş gibi davranan, cesaretlendiren, yardımcı olan ve hiç bir desteğini esirgemeyen, uyum içinde çalıştığımız Doç.Dr Birol Baytan'a (abime) çok teşekkür ederim. Ayrıca Anabilim dalı başkanı ve Onkoloji bilim dalı başkanı olan sayın Prof.Dr.Betül Sevinir'e teşekkürlerimi sunarım. Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında görevli diğer hocalarım ve uzman arkadaşlarıma, dört yıl süresince birlikte çalıştığım Çocuk Hematoji-Onkoloji hemşireleri ve personeline teşekkür ederim. Tezimde büyük emeği geçen başta Prof. Dr. Özlem Bostan ve Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli olmak üzere, Prof. Dr. Yeşim Özarda ile Dr. Güven Özkaya'ya ve projeye destek veren Türk Pediatrik Hematoloji Derneğine teşekkür ederim

Bu tezi; hayatımın her döneminde yanımda olan benden hiçbir desteğini esirgemeyen canım anneme ve babama,

Yorucu hayatımızı daha da yorucu hale getirmeme rağmen bana destek olmaya ve yanımda olmaya devam eden biricik eşime,

Hayatımızın anlamı olan kızlarımıza (Rana'ma ve Aslı'ma) adıyorum.

ÖZGEÇMİŞ

8 Ağustos 1977'de Ankara'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi sırasıyla Polatlı Sakarya İlköğretim Okulu, Polatlı Lisesi Ortaokul Bölümü ve Polatlı Lisesi'nde tamamladım. 1994–2001 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimimi tamamladım. 2002–2007 yılları arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasımı yaptım. Daha sonra 2008-2009 yılları arasında Uzman Doktor olarak Çifteler Devler Hastanesi'ne çalıştım. Mayıs 2009'dan itibaren ise, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Yan Dal İhtisası yapmaktayım.

