



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ**

**“TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA GLIKOZ
İNTOLERANSI VE PANKREASTAKİ DEMİR BİRİKİMİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihangir SEVİMLİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince her konuda desteklerini esirgemeyen hocalarım; Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn Prof. Dr. Mübeccel Demirkol'a

Tezime başladığım ilk günden beri birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, ihtiyaç duyduğum her durumda desteğini hissettiğim, tezimin yapılmasının her aşamasın da hep yanımda olan Hocam Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ'a

Tezimin yapılmasında büyük emeği olan Prof. Dr. Memduh Dursun, Dr Rana Cömert ve Prof. Dr. őükran Poyrazoğlu'na,

İstanbul Tıp Fakültesinde bulunduğum süre içerisinde, bana yol gösteren, örnek olan bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde sonsuz katkıları olan tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Ve bugünlere gelmemde emeği olan canım aileme, eşim Betül'e ve biricik kızım Mihrimah'a sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Cihangir SEVİMLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER.....	VI
TABLolar.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoez.....	3
2.2. Hemoglobin ve Globin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri	3
2.3. Talasemi Tarihçesi	4
2.4. Talasemi Tanımı ve Tipleri	4
2.5. Alfa talasemi	5
2.6. β Talasemi	5
2.6.1. Sessiz Taşıyıcı.....	6
2.6.2. Talasemi Taşıyıcılığı.....	6
2.6.3. Talasemi İntermedia.....	6
2.6.4. Talasemi Major	7
2.6.5. Transfüzyon Alan Hastalarda Patofizyoloji	8
2.6.6. Klinik Bulgular	9
2.7. Tanı	10
2.7.1. Talasemi Demir Birikimi	11

2.7.2. Vücut Demir Birikiminin Değerlendirilmesi	11
2.7.2.1. Kalp demir yükü	12
2.7.2.2. Karaciğer demir yükü	13
2.7.2.3. Pankreas demir yükü.....	13
2.7.2.4. Hipofiz demir yükü.....	13
2.8. Demir Birikimi ve Endokrin Komplikasyonlar.....	14
2.8.1. Pankreasta demir birikimi	14
2.9. Tedavi Yöntemleri	15
2.9.1. Transfüzyon Tedavisi.....	15
2.9.2. Şelasyon tedavisi.....	16
2.9.2.1. Desferoksamin (DFO)	17
2.9.2.2. Deferipron (DFP)	17
2.9.2.3. Deferasiroks (DFX)	17
2.9.3. Splenektomi	18
2.9.4. Kök Hücre Nakli	19
2.9.5. Prenatal Tanı ve Talasemi Önleme Programı:	19
2.10. Talasemi Hastalarında Meydana Gelen Komplikasyonlar	19
2.10.1. Endokrin Kmplikasyonlar	20
2.10.1.1. β -TM' de Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet.....	20
2.10.1.2. Hipotiroidi.....	21
2.10.1.3. Hipoparatiroidi	21
2.10.1.4. Hipogonodatropik Hipogonadizm:	21
2.10.1.5. Büyüme Geriliği.....	22
2.10.1.6. Osteoporoz	22
2.10.2. Kardiyak Komplikasyonlar	22

2.10.3. Hepatik Komplikasyonları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Grubu	24
3.2. Pankreas MRG Tekniği.....	25
3.3. Endokrin Komplikasyonların Tanımlanması	25
3.3.1. Diabetes mellitus tanımı.....	25
3.4. İstanbul Üniversitesi Etik Kurul Onayı.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR.....	64
7. KAYNAKLAR.....	65

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hemoglobinin ve Hem grubunun yapısı

Şekil 2: BTM Major hastalığı olan bir pediatrik hasta.

Şekil 3: BTM hastalarının cinsiyet dağılımı

Şekil 4: BTM hastalarının yaş dağılımı

Şekil 5: BTM hastalarının vücut kitle indeksi dağılımı

Şekil 6: : Şelasyon tedavilerinin dağılımı

Şekil 7: Endokrin komplikasyonu olan hastaların dağılımı

Şekil 8: Ferritin ile Pankreas T2 ölçümleri ilişkisi

Şekil 9: Ferritin ile Pankreas R2 ölçümleri ilişkisi

Şekil 10: Karaciğer T2 ile Pankreas T2 ölçümleri ilişkisi

Şekil 11: Karaciğer T2 ile Pankreas R2 ölçümleri ilişkisi

Şekil 12: Karaciğer R2 ile Pankreas T2 ölçümleri ilişkisi

Şekil 13: Karaciğer R2 ile Pankreas R2 ölçümleri ilişkisi

Şekil 14: Karaciğer demir ile Pankreas T2 ölçümleri ilişkisi

Şekil 15: Karaciğer demir ile Pankreas R2 ölçümleri ilişkisi

Şekil 16: Pankreas R2 ölçümünün 100 kesme düzeyine göre ferritin ölçümleri dağılımı

Şekil 17: Pankreas R2 düzeyine göre Ferritin ölçümü ilişkin ROC eğrisi

Şekil 18: Pankreas R2 ile Ferritin (Kesme Değeri 842) İlişkisi

Şekil 19: Pankreas R2 ölçümünün 100 kesme düzeyine göre karaciğer demir ölçümleri dağılımı

Şekil 20: Pankreas R2 düzeyine göre Karaciğer Demir ölçümü ilişkin ROC eğrisi

Şekil 21: Pankreas R2 ile Karaciğer Demir (Kesme Değeri 8.96) İlişkisi

Şekil 22: Pankreas R2 ile Karaciğer Demir (Kesme Değeri 7) İlişkisi

TABLÖLAR

Tablo-1 Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo-2 Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Tablo-3 MR Sonuçlarının Dağılımı

Tablo-4 Pankreas T2 ve R2 Sonuçları ile Tanımlayıcı Özelliklerin, Laboratuvar Bulgularının ve MR Sonuçlarının İlişkisi

Tablo-5 Diyabet Varlığına Göre Pankreas T2 ve R2 Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo-6 Diyabet Varlığına Göre Karaciğer MRI Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo-7 Pankreas R2 Düzeyine Göre Ferritin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tablo-8 Pankreas R2 Düzeyine (100) Göre Ferritin Ölçümü İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

Tablo-9 Pankreas R2 ile Ferritin (Kesme Değeri 842) İlişkisi

Tablo 10: Pankreas R2 Düzeyine Göre Karaciğer Demir Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 11: Pankreas R2 Düzeyine (100) Göre Karaciğer Demir Ölçümü İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

Tablo 12: Pankreas R2 ile Karaciğer Demir (Kesme Değeri 8,96) İlişkisi

Tablo 13: Pankreas R2 (100) ile Karaciğer Demir (Kesme Değeri 7) İlişkisi

Tablo 14: Diyabet Varlığına Göre Ferritin ve Karaciğer Demir Düzeylerinin Değerlendirilmesi

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenocorticotropin
Hormone ALP	Alkalen fosfotaz
ALT	Alanin transferaz
AST	Apartat transferaz
DFO	Desferoksamin
DFP	Deferipon
DM	Diabetes Mellitus
Fe ⁺²	Ferröz demir
FDA	Food and drug administration
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GvHH	Greft versus host
hastalığı Hb	Hemoglobin
HbF	Fötal hemoglobin
HBV	Hepatit B virus
HCV	Hepatit C virus
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HPLC	High pressure liquid
chromatography IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP3	İnsülin benzeri büyüme benzeri bağlayıcı protein
KMD	Kemik mineral dansitometrisi
KVÖ	Koryon villus
örnekleme LH	Lüteinize edici hormon
LIC	Karaciğer demir
konsantrasyonu MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NTBI	Plazma transferine bağlı olmayan demir
O ₂ ⁻	Süperoksit
OGTT	Oral glukoz tolerans
testi OH	Hidroksil

RDW genişliği	Kırmızı küre dağılım
RES	Retiküloendotelyal sistem
SD	Standart sapma
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
TGF- β	Doku büyüme faktörü β
TSH horrmon	Tiroid stimüle edici
VKİ	Vücut kitle indeksi

ÖZET

Pankreatik aşırı demir yüklenmesi ve glikoz disregülasyonu arasındaki ilişki henüz iyi tanımlanmamıştır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Pankreas demir yükü ölçümleri ayrıca hepatik, pankreatik ve kardiyak demir yükünün, transfüzyona bağlı talasemide (TDT) diyabetin gelişimine nasıl etki ettiğini anlamak için gereklidir.

Amaç : Bu çalışma, MRG R2* ve T2* sonuçlarına dayanarak TDT hastaları arasında pankreatik demir yükünün varlığını değerlendirmek ve aynı zamanda açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, fruktozamin, Homa-IR, C-peptid, ferritin, karaciğer, kardiyak MRG R2* sonuçları ile ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Hematoloji / Onkoloji Dalı, Talasemi Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmaya yaşları 11 ile 45 arasında değişen, ortalama 29.9±9,9 (medyan 29) yaşında olan kırk bir TDT hastası dahil edildi. Pankreatik, karaciğer, kardiyak MRG'ler Radyoloji Anabilim Dalında 1.5 Tesla Philips MRG makinesi kullanılarak yapıldı.

Pankreatik MRG R2* sonuçları <30 Hz ise normal, 30-100 Hz ise zayıf ve >100 Hz ise orta-şiddetli pankreatik siderozis olarak kabul edildi. Pankreatik MRG T2 sonuçları >26 ms ise normaldi, <10 ms ise, literatürde gösterildiği gibi aşırı demir yükünü gösteriyordu. Pankreatik MRG R2* sonuçları ile FBG, insülin, fruktozamin, Homa-IR, C-peptid, ferritin, kardiyak MRG R2* değerleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyonu, Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Açlık kan şekeri, insülin, C-peptid düzeyi, fruktozamin, Homa-IR, ferritin ve Pankreas T2* ve R2* bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05). Karaciğer ve pankreas MRG T2* ve R2* bulguları arasında anlamlı korelasyon vardı (p<0.01). Kardiyak R2*, Pankreas T2* ve Pankreas R2* ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p>0.05). On dört hastada normal pankreatik MRG R2* (%34,1), 19 hastada normal pankreatik MRG T2* (%46.3) saptandı. T2*'nin yaş ve cinsiyetle ilgisiz olduğu ve R2*'nin yaşa bağlı yağ dejenerasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Sadece 1 hastanın 18 yaşın altında olduğu hastaların %31.7'sinde (R2*>100 Hz)

belirgin pankreatik demir yükü vardı. T2*<26 ms ve aşırı demir yükü olan 22 (%53.6) hasta vardı. 13 (%31.7) hastada T2<10 ms ve önemli demir yüküne sahip idi. Hastaların yaklaşık dörtte üçü (n:13, %31.7) hem T2* hem de R2* ölçümlerinde orta ila

şiddetli pankreatik demir yüküne sahipti. Kayda değer pankreatik aşırı demir yüküne sahip 13 hastanın 3'ünde ciddi hipofiz, 1'inde orta ve 2'sinde şiddetli kardiyak sideroz vardı, ve ciddi karaciğer demir yükü yoktu. Bu, şelasyon tedavisinin önce karaciğere, daha sonra kalp ve hipofize ve nihayetinde pankreatik demir yüküne yönlendiğini ve vücut demir yükünü değerlendirmede pankreas MR'nin önemini ortaya koyduğunu göstermektedir.

Tartışma: Pankreatik ve kardiyak MRG R2* arasında korelasyonun olmaması, pankreatik demir yükünün, kardiyak demir yükünün iyi bir göstergesi olduğunu gösteren literatür çalışmaları ile tezattır. Bunun nedeni, hastalarımızın kardiyak MR ile sıkı takip edilmesi ve kalpte aşırı demir yükü tespit edilen hastaların yoğun şelasyon programlarına alınmasıdır.

Ayrıca, daha önce yürütülen çalışmalarda, pankreatik R2*'nin glikoz disregülasyonuna karşı duyarlı olabileceği bildirilmesine karşın, çoğu hastada halen klinik belirtiler görülmeyebilir ve normal kan glikozu saptanabilir. Bu da prelinik dönemde demir yükünün varlığına işaret eder. Pankreatik MRG R2*, pankreatik demir birikimini daha erken bir aşamada tespit edebilir. Bizim hastalarımızda yüksek pankreatik aşırı demir yüküne rağmen az miktarda glikoz metabolizması bozukluğu görülmesi, karaciğerde aşırı demir yükünün olmaması ile açıklanabilir.

ABSTRACT

The relationship between pancreatic iron overload and glucose dysregulation has not been well defined and need further investigation. Pancreas iron load measurements are also necessary to understand how hepatic, pancreatic, and cardiac iron burden prospectively modulate the evolution of diabetes in transfusion dependent thalassemia (TDT).

Aim : This study aims to evaluate the presence of pancreatic iron overload among TDT patients based on the MRI R2* and T2* results as well as to determine its association to Fasting blood glucose (FBG), insulin, fructosamine , Homa-IR , C-peptide , ferritin , liver, cardiac MRI R2* results.

Material and Methods: This study was conducted at the Thalassemia Center in Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Pediatrics, Division of Hematology/Oncology. Forty-one TDT patients included the study with a mean age of 29.9±9,9 (median 29) years old, ranging from 11 to 45 years old. Pancreatic, liver, cardiac MRI's were conducted using 1.5 Tesla Philips MRI machine in the Department of Radiology.

Pancreatic MRI R2* results < 30 Hz were considered normal, 30-100 Hz as mild, and > 100 Hz as moderate to severe pancreatic siderosis. Pancreatic MRI T2 results >26 ms were is normal, < 10 ms is severe iron overload as presented at literature. Correlations between pancreatic MRI R2* results and FBG, insulin, fructosamine, Homa-IR, C-peptide , ferritin , cardiac MRI R2* were evaluated using the Pearson correlation , Man Whitney U test.

Results: Laboratory findings of glucose metabolism and MRI's of liver, pancreas, cardiac iron are shown at Table 1. There were no significant relationship between fasting blood glucose, insulin, C-peptid level, fructosamine, Homa-IR , ferritin and Pancreas T2* and R2* results (p>0.05). There was significant correlation between liver and pancreas MRI T2* and R2* results. (p<0.01). There was no significant correlation between cardiac R2*, Pancreas T2* and, Pancreas R2* measurements (p>0.05). Fourteen patients were found to have normal pancreatic MRI R2* (34 ,1%) while 19 patients have normal pancreatic MRI T2 (46.3%). It is reported that T2 is irrelevant to age and sex, and R2 can be related to age-related fatty degeneration .

There was significant pancreatic iron burden in 31.7% of patients ($R2^* > 100$ Hz), of whom only 1 patient was under 18 years of age. There were 22 (53.6%) patients with $T2^* < 26$ ms and had iron overload, 13 (31.7%) had $T2 < 10$ ms and had significant iron overload. Almost three-quarters of patients (n: 13, 31.7%) had moderate to severe pancreatic iron load on both $T2^*$ and $R2^*$ measurements. Thirteen patients with significant pancreatic iron overload had 3 severe hypophysis, 1 moderate, 2 severe cardiac siderosis, and had no serious liver iron burden. This shows that the treatment of chelation first led to liver, then heart and pituitary, respectively, and finally pancreatic iron burden and demonstrates the importance of pancreas MR in assessing the body iron load.

Discussion: The lack of correlation between pancreatic and cardiac MRI $R2^*$ are in contrast to another demonstrating that pancreatic iron load are good predictors of cardiac iron load. This is due to the fact that our patients are followed up with cardiac MR and taken to the intensive chelation programs of the patients who detect iron in the heart.

Previous studies also report that while pancreatic $R2^*$ may be sensitive for glucose dysregulation, most patients may still have no symptoms and normal blood glucose, indicating the presence of a preclinical iron burden. Pancreatic MRI $R2^*$ can detect pancreatic iron accumulation at a much earlier stage. Lack of excessive iron load in liver of our patient can be explain low glucose metabolism disorder despite high pancreatic iron overload.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İlk defa Cooley ve Lee tarafından tanımlanan ağır talasemi sonrasında araştırmalarda detaylı olarak tanımlanmıştır.(1) Talasemi, alfa ve beta globin zincirlerinin sentezinin yapılamaması veya azalması ile oluşan kan hastalığıdır. Yapımı azalan globin zincirine göre α (alfa), β (beta), δ - β (delta-beta), λ (gama) talasemi olarak adlandırılırlar (2)

Beta talasemi(BTM) hemoglobin beta subunit(hemoglobin b zinciri) sentezinde azalma veya sentezlenememe ile karakterizedir.Priferik yaymada nükleuslu eritrositler ve hemoglobin elektroforezinde hemoglobin A(HbA)'nın azaldığı görülür.(3)

Ülkemizde beta talasemi (BTM) taşıyıcılığı %2 oranında olup bazı bölgelerde %10'a kadar çıkmaktadır.

Talasemiler;

1. Düzenli transfüzyon ihtiyacı olan transfüzyona bağımlı talasemiler (TBT),
2. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler (NTBT) olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında belirli sürelerde hemoglobin düzeyini artırmak için eritrosit transfzyonu gerekmektedir. Bu şekilde hastaların normal büyüme, gelişme ve günlük aktiviteleri sağlanmış olur.

Ancak bu hastalarda artmış gastrointestinal demir absorpsiyonu ve kan transfüzyonuna sekonder alınan demir vücutta aşırı demir birikimine yol açar. Bu da sonrasında organ yetmezliklerine yol açabilir.(4)

Bu bireyler de inefektif eritropoez sonucu artmış bağırsak demir emilimine sekonder aşırı demir yüklenmesi riski altındadırTalasemi major hastalarında ciddi anemi ve hepatosplenomegali genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. Tedavi olmayan hastaların yaşam beklentileri kısalmış ve ağır büyüme gelişme geriliği görülür. Düzenli bir transfüzyon programı ve transfüzyona sekonder demirin aşırı yüklenmesini azaltmaya yönelik düzenli şelasyon tedavisi ile çocuklar normal büyüme ve gelişmeye devam ederler. Bu da genel prognozu iyileştirebilir.

Talasemi intermedia olan bireyler daha sonra ortaya çıkarlar ve kan transfüzyonu ile düzenli tedavi gerektirmeyen daha hafif anemi geçirirler.(3)

Aşırı demir depolanmasının fizyolojisinin ortaya çıkarılması hastaların takibini kolaylaştıracak, organ hasarlarına engel olabilecektir.

Hastalarda serum ferritin demir birikimini gösterdiği düşünülse de son yıllarda organlarda biriken demiri yansıtmadığı ortaya çıkmıştır. Her bir organ için, demir birikiminin non-invazif bir yöntem olarak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) metoduyla belirlenmesi hastaların bu komplikasyonlar yönünden önceden müdahaleye olanak verir(4).

Bu çalışmada transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında glikoz metabolizması bozukluklarının değerlendirilmesi ve pankreas demir birikimi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla İTF Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğinden takip altında olan transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının biyokimyasal ve hormonal olarak değerlendirmeleri ile pankreas T2* ve R2* MRG ölçümleri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

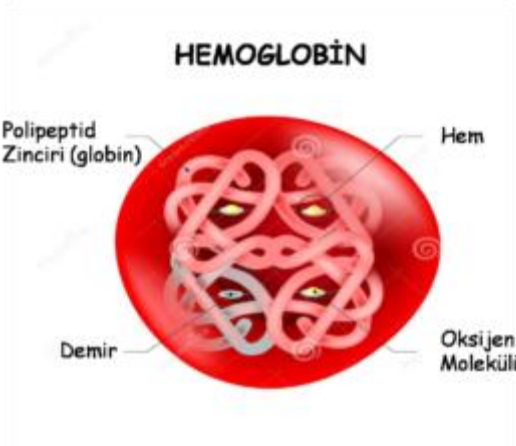
2.1. Hematopoez

Hematopoez gebeliğin ilk 3 ayında embriyonal yolk salk kesesinde başlar ve sonrasında karaciğer ve dalakta olur. İkinci trimesterde en önemli organ karaciğerdir. Üçüncü trimesterde kemik iliği hematopoezde baskın olur. Doğumdan itibaren kan üretiminin yoğun bir kısmı kemik iliğinde gerçekleşmektedir, buna “*intramedüller hematopoez*” denir. Doğumdan sonra kemik iliğinde herhangi bir hastalık nedeni ile kan üretimi yapılamıyorsa karaciğer ve dalak kan üretim işini yeniden yapabilir buna “*ekstramedüller hematopoez*” denir.(5)

Bebeklik ve çocukluk döneminde neredeyse tüm kemiklerde aktif hematopoeze ait bulgular mevcuttur. Yaş ilerledikçe kırmızı kemik iliğinin yerini yağ dokusundan oluşan ve kan üretiminde etkisiz olan sarı ilik alır. Yetişkinlerde kan yapımı proksimal uzun kemikler ve aksiyal iskelet kemiklerinde olur.(5)

2.2. Hemoglobin ve Globin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri

Hemoglobin (Hb) eritrositlerin temel proteini olup, görevi, akciğerlerdeki alveollerden dokulara oksijen ve dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımaktır. Hemoglobin molekülü, hem ve globin proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşan bir tetramerdir. Hem oksijene bağlanma özelliğine sahip Fe^{+2} (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkasından oluşur.(2) (şekil 1)



Şekil 1. Hemoglobinin ve Hem grubunun yapısı (4)

Hemoglobinin yapısında bulunan globin proteinlerinin sentezlendiği genler başlıca 2 gruba ayrılır.(6)

1. Alfa (α) globin benzeri genler: 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olup zeta (ζ), alfa1 ($\alpha1$) ve alfa 2 ($\alpha2$) olmak üzere üç genden oluşmaktadır.

2. Beta (β) globin benzeri genler: 11. kromozom kısa kolunda lokalize beta (β), epsilon (ϵ), 2 tip gama ($G\gamma$ ve $A\gamma$) ve delta(δ) olmak üzere beş genden oluşmaktadır.

Farklı zincir tipleri, farklı hemoglobin tiplerinin oluşmasına neden olur. Embriyonik Hb'ler gebeliğin 3-10. haftalarında yolk salk kesesinden üretilen eritrositlerin içerisinde ilk üretilen hemoglobin tipidir. Embriyonik Hb'ler, $\zeta2\epsilon2$ (Gower I), $\alpha2\epsilon2$ (Gower II), $\zeta2\gamma2$ (Portland) gibi yukarıda adı geçen farklı globin genlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Epsilon zincirleri gebeliğin ikinci trimesterinden sonra görülmez. Sağlıklı erişkinde hemoglobin elektroforezinde %95 HbA ($\alpha2\beta2$), %2-3,5 HbA2 ($\alpha2\delta2$) ve %2 HbF bulunur.(7)

2.3. Talasemi Tarihçesi

Thomas Cooley (1871-1945) 1925 yılında hayatının ilk yılında derin anemiye giren ve splenomegalisi olan bebeklere, “*Cooley Anemisi*” adlandırmış, 1932 yılında George Whipple ve Bradford vakalara Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmesinden dolayı “*Thalassemia- Büyük Deniz*” isminden esinlenerek “*Thalas Anemia- Büyük Deniz Anemisi*” adını uygun görmüşlerdir.(8)

2.4. Talasemi Tanımı ve Tipleri

Talasemide temel sorun globin sentezinde azalma veya sentez yokluğudur. Talasemi heterojen otozomal resesif geçişli herediter hematolojik bir hastalıktır. Talasemiler yetersiz üretilen globin zincirine göre alfa (α), beta (β), delta-beta ($\delta\beta$) ve gama-delta-beta ($\gamma\delta\beta$) talasemiler olarak sınıflandırılır.(2)

α -Talasemi: Azalmış veya bozuk α -globin sentezi ya da α -globin sentezinin olmaması ile, **β -Talasemi:** Azalmış veya bozuk β -globin sentezi ya da β - globin sentezinin olmaması ile,

$\delta\beta$ -Talasemi: Hem δ - hem de β -globin sentezinde azalma veya bozulma ya da hem δ - hem de β - globin sentezinin olmaması ile,

$\gamma\delta\beta$ -Talasemi: γ , δ ve β -globinlerin hepsinin sentezinde azalma veya bozulma ya da bu globinlerin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

Otozomal resesif kalıtım olması sebebiyle α veya β talasemi taşıyıcıları genellikle asemptomatiktir ve tedavisiz izlenebilir. Talasemi alellerinin homozigot ya da birleşik heterozigot olması talasemi sendromu ya da hastalığı ile sonuçlanır. Günümüzde transfüzyon gereksinimine bağlı olarak talasemi sendromları k iki ana gruba ayrılmaktadır.

1. Transfüzyon bağımlı talasemiler

2. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler

2.5. Alfa talasemi

Genellikle Güney ve Güney Doğu Asya'da, daha az Akdeniz ve Afrika'da görülür. Alfa globin zincirlerinin sentezlenmesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Normalde her bir kromozomda iki olmak üzere toplam dört alfa globin geni bulunmaktadır. Alfa talasemide en sık rastlanılan patoloji gen delesyonudur. Dört alfa geninden bir tanesi delesyona uğradığında sessiz talasemi veya alfa talasemi-2, iki alfa geni delesyona uğradığında alfa talasemi taşıyıcılığı veya alfa talasemi-1, üç alfa geni delesyona uğradığında Hb H hastalığı, dört alfa geni delesyona uğradığında ise hidrops fötalıs ortaya çıkar.(9)

2.6. β Talasemi

β talasemi, hastalığın klinik şiddetine göre dört klinik başlık altında toplanabilir: sessiz taşıyıcı, talasemi taşıyıcısı, talasemi intermedia ve talasemi major (9).

Sessiz taşıyıcı ve talasemi taşıyıcılarında β geninde heterozigot mutasyon varken, talasemi intermedia ve talasemi majorlu hastalarda homozigot mutasyon söz konusudur. β -talasemilerde klinik heterojeniteden mutasyonların çeşitliliği sorumludur. Birçok mutasyonda β -geni hiç eksprese olmazken (β^0), diğer mutasyonlarda β geninde azalmış ekspresyon söz konusudur (β^+) (10)

Öte yandan hastalığın klinik ağırlığını belirlemede tek başına mutlak β globin miktarı değil, globin genlerinin sentezindeki dengesizlik belirleyici olur. Örneğin beraberine eşlik eden α -talasemi mutasyonu bulunan homozigot ya da heterozigot β -talasemi hastalarında arası dengesizlik azalır ve daha hafif klinik bulgular görülebilir (11)

2.6.1. Sessiz Taşıyıcı

Tipik olarak β -talasemi sessiz taşıyıcılarında HbA₂ düzeyi normaldir (%2-3.5). Kırmızı küre indeksleri sıklıkla normal olan bu hastalarda, daha nadir olarak hafif bir mikrositoz olabilir. Bu hastalarda altta yatan moleküler bozukluk, β globin sentezinde hafif bir azalmaya yol açmaktadır. Sessiz taşıyıcılık, HbA₂'nin normal olduğu talasemi taşıyıcılığından ayırt edilmelidir. Çok nadir olarak bu sessiz taşıyıcılık genleri için homozigotluk bildirilmiştir.(7)

2.6.2. Talasemi Taşıyıcılığı

Bu hastalarda β globin genlerinden birinde mutasyon mevcuttur. Genellikle bu hastalarda hemoglobin elektroforezi incelemesinde HbA₂ düzeyi artmıştır (%3.5-8). Bazı hastalarda HbF düzeyi de mutasyonla ilgili olarak yüksek bulunabilir (%1-5). Demir eksikliği anemisinde, HbA₂ düşerek β talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir. Talasemi taşıyıcılarının periferik kan yaymalarında mikrositoz, hipokromi, bazofilik noktalanma, "target" hücreleri görülmüştür. Sessiz taşıyıcılardan farklı olarak, bir grup β talasemi taşıyıcısında kırmızı küre indeksleri talasemi taşıyıcılığı ile uyumlu iken (hipokrom mikrositer), hemoglobin elektroforezinde HbA₂ normal olarak bulunur. Her ikisi de hipokrom mikrositer anemiye yol açan β talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği birbirinden ayırt edilmelidir (12)

2.6.3. Talasemi İntermedia

Altta yatan moleküler defekt β^+ veya sessiz BTM mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot beraberliğidir. Hastalık, cerrahi gibi stres durumları dışında hemoglobin değerleri 6-10 gr/dl düzeyindedir. Hematokrit, MCV, MCH değerlerinde azalma, RDW'de artış mevcuttur. (2)

Hemoglobin elektroforezinde: HbA düşükken (%10-20), HbF yüksektir (%70-80). Talasemi intermedia hastalarında klinik heterojendir. Erişkin döneme kadar genellikle asemptomatik hastalar olabileceği gibi hastaların büyük kısmı transfüzyon gereksinimi olmaksızın orta şiddette anemiye sahiptir.

Daha ağır klinik tabloya sahip hastalar ise 2-6 yaş arasında tanı alırlar ve aralıklı kan transfüzyonu ihtiyacı duyabilir. Bazı hastalarda ağır anemi, büyüme gelişme geriliği, hipersplenizm ve düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı görülebilir(13)

İnefektif eritropoeze bağlı splenomegali, ekstramedüller hematopoez kitleleri, artmış demir emilimi sonucu demir birikimi bulguları, artmış eritropoetik aktiviyeye bağlı kemik genişlemesi ve folik asit eksikliği, azalmış doku oksijenizasyonu ve doku frajilitesindeki değişikliklere bağlı bacak ülserleri, kronik anemiye bağlı büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, artmış ürik asite bağlı ürik asit nefropatisi klinik tabloya eşlik edebilir (14)

Büyüme gelişme, kemik değişiklikleri ve splenomegali yönünden izlem, gerektiğinde kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri uygulanır. Talasemi intermedia tanılı hastalar kan transfüzyonu almasalar dahi, artmış intestinal demir emilimine bağlı demir birikimi görülebilmektedir (4)

Literatürde bu hastaların demir birikimi yönünden serum ferritin ve karaciğer demir birikimlerinin karaciğer biyopsisi ya da T2*/R2* MRG ile izlemi ve birikimin bu hastalar için belirlenen eşik değerlerin üzerine çıkması durumunda demir şelasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir(4)

Talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu endikasyonları(1)

1. Büyüme ve gelişmede duraklama
2. Yüz kemiklerinde değişiklikler
3. Hipersplenizm
4. Ekstramedüler hematopoez
5. Bacak ülserleri
6. Patolojik kırıklar
7. Kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon
8. Enfeksiyon ve gebelik dönemleri
9. Egzersiz kapasitesinde azalma

2.6.4. Talasemi Major

β globin zincir üretiminin sıklıkla hiç olmaması (β^0) sonucu ortaya çıkar. α globin zincirler β globinlerle eşleşemediğinden rölatif olarak artar (15) Talasemi major (TM) hastalarında β globin zincirinin, homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak beta globin geni sentezlenememekte veya az sentezlenmektedir. Eritrositlerde α globin zincir

fazlalığına bağlı olarak, eritrosit membranında hasarlanma, buna bağlı olarak eritrositlerde hemoliz ve kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu olarak anemi görülmektedir.

Anemi eritropoetin üretimini artırmakta, ekstre medüller hematopoez gelişmekte; hastalarda hepatosplenomegali ve yüzde iskelet değişiklikleri (burun kökünde basıklık, β globin zincir üretiminin sıklıkla hiç olmaması ($\beta 0$) sonucu ortaya çıkar. α globin zincirler β globinlerle eşleşemediğinden rölatif olarak artar (15) mongoloid yüz görünümü) oluşmaktadır. TM hastalarda klinik hastaların uygun tedavi alıp almamalarına bağlı olarak çok değişkendir. Uygun tedavi alan hastalarda hiçbir klinik bulgu gözlenmezken uygun tedavi almayan hastalar ağır klinik bulgular ile kaybedilirler.(16)

Talasemi major bebeklerde doğumda klinik bulgu yoktur.HbF nedeniyle asemptomatiklerdir. Yaşamın 4-6 aylarında anemi ve anemiye bağlı semptomlar ortaya çıkar. Halsizlik, iştahsızlık, beslenme gücüğü, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişmede gecikme, karın şişliği (karaciğer dalak büyümesine bağlı) sık enfeksiyon gibi bulgular ile hastanelere başvururlar. Bu hastalara kan transfüzyonu yapılmaz ise anemi derinleşir kalp yetmezliği bulguları gelişir ve hastalar kalp yetmezliğinden kaybedilebilir .Kan alan hastalarda TM hastalarında ise düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemakromatozis) organ yetmezliklerine yol açar.(16)

Artık standart tedavi kan transfüzyonları ile beraber düzenli demir şelasyonu tedavisidir. Düzenli kan transfüzyonları ile hastaların normal büyüme, gelişme ve aktiviteleri sağlanmış olur. Ayrıca kan transfüzyonlarına bağlı demir birikiminin önlenmesi için uygun düzenli demir şelasyon tedavisi alan hastalarda demir birikimine bağlı organ yetmezlikleri önlenir. Şelasyon tedavisi uygulanmaz ise hasta 20'li yaşlarda kalp yetmezliği ve aritmiler yüzünden kaybedilir. Endokrin organlarla ilgili kısa boy ,diabetes mellitus (pankreas), hipogonadotropik hipogonadizm (primer/sekonder amenore, prepubertal vücut yapısı), hipotiroidi, hipoparatiroidi ve multifaktöryel olarak osteoporoz gibi komplikasyonlar meydana gelir.(17) Karaciğerde demir birikimi siroza neden olabilir.

2.6.5. Transfüzyon Alan Hastalarda Patofizyoloji

β talasemi majörlü hastaların tedavisinde temel prensip kan transfüzyonudur. β -TM patogenezinde en önemli belirleyiciler alfa globin zincir fazlalığına bağlı olarak gelişen anemi ve yetersiz eritropoez, bununun sonucunda oluşan kemik iliğinde genişleme, iskelet anomalileri ve gastrointestinal sistemde artmış demir emilimidir. α/β globin zincirlerindeki dengesizliğin derecesi mutasyon şekline göre farklılık göstermektedir. β -TM'de günümüze kadar 200'den

fazla mutasyon bildirilmiştir. Buradaki mutasyonların çoğunluğu gen içi nokta mutasyonlardır.(9)

Anemi nedeniyle hastaların aldıkları düzenli transfüzyon demir birikimi ve buna bağlı gelişen organ hasarları ve yetmezliklerine yol açar.(18)

Hücrel reaksiyonlar sırasında meydana gelen reaktif oksijen ara ürünleri olan superoksit (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂), bunları uzaklaştırma kapasitesi hastanın kapasitesi üzerinde oluştuğunda oksidatif stres meydana gelir. Meydana gelen serbest oksijen radikalleri hücre zarındaki yağların peroksidasyonunu artırır. Özellikle lizozomlar bu peroksidasyona aşırı duyarlı olduğundan böylesi bir hücre zedelenmesi lizozom membranının da zarar görmesi sonucu hücre ölümü ile sonuçlanır.(9)

Bu reaksiyonlar ve hücrenin zarar görmesi demirin aşırı birikimi ile giden tüm klinik durumlarda görülür ve buna bağlı organ yetmezliklerimeydana gelir. Demirin bir proteine bağlanmadan serbest halde bulunması durumunda zararlı etkileri ortaya çıkar. Demir proteinlere bağlı olarak bulunduğu durumda oksijen radikallerinin oluşması önlenmektedir.(9)

2.6.6. Klinik Bulgular

Talasemi majörlü olgularda klinik bulguları iki döneme ayırabiliriz;

- a. Tanı sırasında ve bebeklik dönemindeki bulgular
- b. Yaşı büyük ve vücut demir depoları artmış olan olgulardaki bulgular

Talasemi majörlü bebekler ilk yenidoğan döneminde bulgu vermezler. Bu durum fizyolojik olarak fetal yaşamda baskın olan gama-globin zincir sentezinin halen yüksek düzeyde olmasına bağlıdır. Klinik bulgular genellikle gama-zincir sentezinin azalmaya başladığı 6. aydan sonra ortaya çıkar. Hemogloblin düzeyinde azalma, solukluk, beslenmede azalma, halsizlik, büyüme ve gelişmede azalma, tekrarlayan enfeksiyonlar, splenomegali hastalığı akla getirmelidir.(19)

Yeterli kan transfüzyonu yapılmadığında hemogloblin düzeyi 2g/dl kadar azalabilir ve hastalarda kalp yetmezliği bulguları gelişebilir. İnefektif eritropoez nedeniyle anemiye düzeltmeye çalışan kemik iliğinde eritropoetik aktivite belirgin artmıştır. Bu nedenle periferik kanda normoblastlarda artış ve retikülositoz saptanır. Ayrıca periferik kanda eritrositler mikrositerdir ve target hücreleri vardır.(20)

Kan transfüzyonu yeterince yapıлып inefektif eritopoez baskılanmazsa, yassı kemikler kan üretimi yapmaya başladığından maksiller bölge kemiklerinde belirginleşme, frontal kemiklerde çıkıntı oluşur. Humerus ve femur gibi uzun kemiklerin epifizindeki çizgilerin erken birleşmesi sonucu kemikler kısalır. Kafa kemiklerinde belirgin olan değişiklikler, artan hematopoetik doku aktivitesi nedeniyle medullanın kemik aleyhine gelişmesinden ileri gelir.(20)(Şekil 2)



Şekil 2. BTM Major hastalığı olan bir pediatrik hasta (Shoumjojit, 2013).

Büyük baş, maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi gibi klinik bulgular göze çarpmaktadır..

Kraniyumda tabula interna ve eksternanın incelik ayrılması sonucu radyolojik bir bulgu olan diploe kalınlaşması ve diploe içinde ince kemik speküllerinin genişlemesine bağlı olarak dikine duran saç (hair on end) görüntüsü meydana gelir.

Ekstremitenin uzun ve küçük kemiklerinde korteksin incilmesi ve osteoporoz görülmesi siktir. Sonuç olarak patolojik kırıklar görülebilir. Çocuk büyüdükçe anemi ve düzenli kan transfüzyonu sonucu gelişen vücut demir yükünün artışına bağlı gelişen komplikasyonlar klinik bulgulara eklenir.(21)

2.7. Tanı

Geçmişte BTM ve alfa talasemi tanımı genellikle klinik ve hematolojik tetkiklere dayanarak konmuştur. Hastalar genellikle aneminin değerlendirilmesi veya yenidoğan ve toplum taramaları nedeniyle saptanır. Otomatik tam kan sayımlarında, ortalama eritrosit hacmi ve hemoglobinin düşüklüğünün fark edilmesi ile başvururlar. β -talasemi taşıyıcılarının

belirlenmesinde kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi i kullanılır. ‘High pressure liquid chromatography’ (HPLC) yöntemi BTM ve diğer hemoglobinopatilerin tanısında kullanılan bir yöntemdir.(22)

2.7.1. Talasemi Demir Birikimi

Talasemili hastalarda, transfüzyonlar sonucu veya gastrointestinal yoldan demir emiliminin artmasıyla zamanla vücut demir yükü artar. Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kan transfüzyonları demir yüklenmesinde temel etken iken transfüzyona bağı olmayan talasemilerde artmış gastrointestinal emilim daha ön plandadır. Vücutta fazla demiri uzaklaştıracak bir mekanizma olmadığından düzenli kan transfüzyonları ile demir birikimi oluşmaktadır.(23) Vücutta normal demir depolama kapasitesinin üstünde birikim olduğu zaman, başta dalak, karaciğer, retiküloendotelyal sistem, kemik iliği, , endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi meydana gelir.(22)

Vücutta günde en fazla 2-4 mg demiri uzaklaştırabilmektedir. Hastada 10. transfüzyondan sonra demir birikimi başlar. Bu durumda 3-4 hafta aralarla 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu alan talasemi majörlü hastalarda yılda 5-10 gr kadar demir birikimi olur. Şelasyon tedavisi uygulanmazsa hayatın ilk üç on yılında 70 gr’ dan fazla demir vücutta birikir.(24)

2.7.2. Vücut Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

a) Serum Ferritin Düzeyinin Ölçülmesi: Vücut demir birikimi serum ferritin değerleri ile değerlendirilebilir. Ferritin ölçümü, kolay olması, invazif bir yöntem olmaması, seri ölçümlere olanak vermesi nedeniyle demir yükü birikiminin değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (51m). Ferritin düzeyinin 500-1.000 ng/ml düzeyinde tutulması önerilmektedir.(2)

b) Karaciğer Biyopsisi ile Karaciğer Dokusunda Demir Miktarının Ölçülmesi: Vücut demir depolarını göstermek için kullanılan altın standart yöntemdir. Hedef, karaciğer demirini 3-5 mg Fe³⁺/g kuru karaciğer ağırlığında tutacak biçimde selasyon tedavisini sürdürmektir. Girişimsel (invazif) bir işlem olması ve her merkezde kolaylıkla uygulanamamasından dolayı pratikte önerilmemekle birlikte, genellikle kök hücre nakli yapılacak hastalara transplant öncesi yapılmaktadır.(2)

c) Demir Birikimi ve MRG:

Manyetik rezonans ekolarına bütün organlar farklı kontrastlarda cevap verir. Eko zamanı arttıkça organların koyulaşması artarken, demir içeren organlar daha hızlı koyulaşır (25). T2* bir dokunun iki kat koyulaşması için gerekli eko zamanını gösterir. Ayrıca görüntü koyulaşması R2 ya da R2* olarak da tanımlanabilir. Bazı gözlemciler R2* değerlerini T2* değerlerine tercih eder çünkü R2 değerleri direkt demir konsantrasyonu ile orantılıdır.(15)

Demir MRG'de kendi başına görülemez, ancak demirin su protonlarının çevre dokulara difüzyonunun manyetik etkisi sayesinde demiri gösterebilir. Tipik olarak manyetik alan bozuklukları yaparak görüntülerin erken koyulaşmasını sağlar. Bütün demir formları manyetik olarak eşit baskınlıkta değildir. Düzensiz demir türleri vücuda toksik olmasına rağmen fizyolojik konsantrasyonlarda manyetik olarak sessizdir. Vücudun dolaşan serbest demire erken savunma yolu olan ferritin sitozolde dağılık olursa MRG'de çok zayıf saptanabilir. Ferritin birikimleri ve onların son ürünü olan hemosiderin doku R2, T2, T2* seviyelerini belirler. Hemosiderin demirin dominant depo formu olup, seviyeleri zamanla çok yavaş değişir. R2 değerleri tamamen hemosiderin konsantrasyonları ile belirlenir ama R2 değerleri çözünabilir ferritine az hassastır.(26)

Karaciğer ve kalp demir birikiminin non-invazif belirlenmesinde MRG en önemli yöntemdir ama çoğu otör arasında efektif MRG tekniği açısından fikir birliği sağlanamamıştır.(26)

Doku demir birikimini değerlendirmeye yönelik MRG yöntemleri iki gruba ayrılabilir: sinyal yoğunluğu oranı yöntemleri ve relaksometri yöntemleri. Relaksometri yöntemleri daha uzun sürer, ancak relaksasyon mekanizmalarının yer aldığı zaman alanının daha iyi örneklemesini sağlayarak daha kesin sonuçlar verir. T2* MRG'de demir birikimi orta bölgesel manyetik alan düzensizliklerinden köken alan bir relaksasyon parametresidir.(27)

2.7.2.1. Kalp demir yükü

Miyokardiyal demirin doğrudan ölçülmesi, kalp yetmezliği gelişmeden önce birikimin saptanması ve tedavi edilmesine olanak sağlar. Bu amaçla kardiyovasküler T2* MRG kullanılabilir. T2* MRG ile miyokardiyal demir birikimi, ventrikül işlevleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanabilir.

Kardiak MRG'de;

T2* 20 ms'nin üzerinde ise klinik derecede önemli bir demir birikimi olmadığı,

T2* 15-20 ms arasında ise hafif derecede demir birikimi,

T2* 8-14 ms arası altında ise orta düzeyde kardiak demir birikimi olarak değerlendirilir.

T2* 6 ms'nin altında ise %50 ihtimalle bir yıl içinde kalp yetmezliği gelişebilecektir.

Kalp demir birikiminin saptanmasında kardiak T2* MRG altın standard olup, 10 yaşın üzerindeki hastalarda yılda bir kez önerilmektedir, ancak yakın zamandaki çalışmalarda daha erken dönemde de kardiak demir birikiminin gelişebileceği ve tetkike uyum gösterebilen hastalardan daha erken dönemde de istenebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır.(28)

2.7.2.2. Karaciğer demir yükü

Normal karaciğer demir miktarı 0,2-1,6 mg/g kuru ağırlıktır. Karaciğer demir miktarının >15 mg/g kuru ağırlık olan β talasemi hastaları kardiyak hastalık ve erken ölüm riski taşırlar. Karaciğer demir miktarı 7-15 mg/g kuru ağırlık olan β talasemi hastaları hepatik fibrozis ve daibetes mellitus gibi diğer komplikasyonlar için yüksek risk taşırlar. Karaciğer demiri 3,2-7 mg/g kuru ağırlık alan β talasemi hastaları sıklıkla karaciğerle ilgili komplikasyonlar açısından daha az risk taşırlar.(2)

2.7.2.3. Pankreas demir yükü

Pankreas R2* MRG ölçümleri, karaciğer R2* MRG ölçümlerinin yapıldığı tekniğin aynısıyla yapılabilmektedir. Pankreas R2* MRG çok kullanılan bir yöntem olmasa bile karaciğer ve kalp demir birikimlerini tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Pankreas MRG'de de, kardiyak MRG ölçümlerinde olduğu gibi transferine bağlı olmayan demir birikimi ölçülür (29).

2.7.2.4. Hipofiz demir yükü

Hipofiz bezinin prelinik demir birikimini tespit etmek için MRG kullanılabilir. MRG'de hipofiz bezinde koyulaşma demir birikimini gösterir. Ancak koyulaşma geç başlar ve hipofiz bezi T2* MRG ölçümleri yaşa bağımlıdır. Bu nedenle değerlendirmelerde R2* ölçümleri demir birikimine ölçmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Hipofiz bezindeki

demir birikimi artışı hipofiz bezi boyutunu küçültür. Hipofiz T2* ve R2* MRG ile hipofiz bezinin boyutu ve demir birikiminin ölçümü ile hipogonadizm gelişme riski belirlenebilir(30).

2.8. Demir Birikimi ve Endokrin Komplikasyonlar

Demir birikimi, karaciğer, endokrin bezler ve kalbi de içerecek şekilde, birçok organda toksisiteye sebep olmaktadır(31). Demirin önemli bir kısmı karaciğerde birikir ve siderozise, sonuç olarak da siroza neden olur. Demirin en sık birikim yeri karaciğer olmakla birlikte, kalp, pankreas ve hipofiz bezi gibi ekstrahepatik organlar, demirin yıkıcı etkisine diğer organlara kıyasla daha duyarlıdır(32). Talasemi hastalarında kardiyak toksisite halen başlıca ölüm nedeni olup endokrin komplikasyonlar başlıca morbidite nedenidir(31). Literatürde yapılan çalışmalara göre, demir birikimine bağlı en sık görülen endokrinopati hipogonadizm iken bunu büyüme geriliği, diyabet ve tiroid fonksiyon bozukluğu takip etmektedir. Farklı dokular, demir birikimi ve atılımı açısından farklı hızlara sahip olup şelasyon tedavisine farklı cevaplar verebilirler. İdeal olan, en uygun şelasyon tedavisinin her bir hasta için özel olarak planlanmasıdır; vücudun farklı dokularındaki demir içeriğinin noninvaziv ve tekrar edilebilir bir metodla ölçümü, optimum şelasyon rejiminin oluşturulmasında yardımcı olabilir(30).

2.8.1. Pankreasta demir birikimi

B Talasemi hastalarında DM görülme sıklığı %2.3-24 sıklıta bildirilmiştir (33) Genel olarak yapılan çalışmalarda diabetin pankreas β hücrelerinde demir birikimine bağlı hasarlanma nedeniyle geliştiği görülmüştür (21). Son dönemlerde yapılan birçok çalışmada DM'nin uzun süreli hiperinsülinemi ve insülin rezistansının sebep olduğu kronik insülin sekresyonuna bağlı beta hücre ölümü nedeniyle geliştiğine dair kanıtlar sunulmuştur (34). Diabetes mellitus olmayan talasemi majörlü hastalarda ve normal kan şekeri olan hastalarda açlık plasma insülin seviyeleri ve insülin rezistans indeksleri yüksek bulunmuştur (35). Bu durumun DM öncesi insülin rezistansına işaret ettiği düşünülmüştür. Bir çalışmada hemokromatoz fare modellerinde fazla demir ve oksidatif stres pankreatik hücre apoptozisine neden olarak insülin sekresyon kapasitesini düşürdüğü gösterilmiş (33). İnsülin rezistansı olası mekanizması demir birikiminin karaciğer disfonksiyonuna yol açmasına ve direk karaciğer etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (36). Glukoz intoleransı glukoz alımını takiben yeterli insülin cevabının oluşmamasıdır. Platis ve

arkadaşları glukoz metabolizma bozukluklarının desferoksamin ve deferipon kombine tedavisiyle 1/3 oranında geri dönüşümlü olabileceğini göstermişlerdir (37).

2.9. Tedavi Yöntemleri

Talasemi Türkiye’de çok sık karşılaşılan bir hemoglobinopati olup ağır formu olan Talasemi major’de tedavinin en önemli yanı düzenli yapılan eritrosit transfüzyonlarıdır. Demir bağlayıcı tedavi (şelasyon), splenektomi, hematopoetik kök hücre nakli de diğer ana tedavi şekilleridir(2).

2.9.1. Transfüzyon Tedavisi

β talasemi majorlü hastaların tedavisinde temel etken kan transfüzyonudur. Transfüzyon programına alınan hastalarda hemoglobinin yükselmesiyle anemi düzelir ve doku hipoksisi önlenir. Amaç, aneminin düzeltilmesi, normal aktivite ve büyümenin sağlanması, ekstramedüller hematopoez ve kemik değişikliklerinin önlenmesidir. Transfüzyonlar 3-4 haftada bir düzenli olarak tekrarlanır (38).

Hastaların transfüzyon tedavisinde beş önemli nokta vardır:

1. Hangi hastaların transfüze olması gerekmektedir, transfüzyon tedavisi hangi hastaya ne zaman başlanmalıdır?
2. Etkili ve güvenli transfüzyon için nasıl kan toplanmalıdır?
3. Etkili transfüzyon için ideal Hb düzeyi nedir?
4. Transfüzyon ihtiyacı demir şelasyon tedavisinin başarısını etkiler mi?
5. Transfüzyonla ilişkili en ciddi reaksiyonlar nelerdir? (2)

Transfüzyon tedavisi hangi hastalara başlanmalıdır?

Kimlere transfüzyon yapılacağına karar verebilmek için, aşağıdaki kriterleri göz önüne alınmalıdır:

- Talasemi tanısının netleştirilmiş olması
- Laboratuvar bulguları: >2 hafta arayla bakılan 2 hb düzeyinin 7 gr/dl olması (Hb seviyesini düşürebilecek enfeksiyon gibi diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra)

Veya

Hemoglobin seviyesinden bağımsız olarak klinik ölçütler:

Hb 7 gr/dl iken aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı:

- Yüz kemik değişiklikleri
- Yetersiz büyüme
- Kemik kırıkları
- Klinik anlamlı ekstraselüler hematopoez

Önerilen Kan ürünü: Transfüzyon bağımlı talasemi hastaları en az 10-15 ml/kg lökosit azaltılmış, ABO ve Rh alt grupları uygun eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmelidir(2).

2.9.2. Şelasyon tedavisi

Demir Şelasyon Tedavisi:

Talasemi major tanılı hastalarda transfüzyonlar ve artmış gastrointestinal demir emilimi sebebiyle demir birikimi olmaktadır (2). Bir ünite eritrosit süspansiyonu, yaklaşık 200 mg demir içerir. İnsan fizyolojisinde demir regülasyonu intestinal absorpsiyon düzeyinde olmaktadır ve fizyolojik bir ekskresyon mekanizması bulunmamaktadır (38). Bu nedenlerle talasemili hastalarda dokularda demir birikimi kaçınılmazdır. Hastalar özellikle karaciğer, kardiyak ve endokrin organlar başta olmak üzere demir yüklenmesi geliştirirler. Bu dokularda biriken demir oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak doku hasarlanması ve organ yetmezliklerine yol açar (2). Yeterli şelasyon alamayan hastalarda demir birikimine bağlı kardiyak problemler hastaların hayatlarının ikinci dekadında erken kaybedilmesine neden olur (39).

Bu nedenlerle talasemik hasta tedavisinde eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyonu tedavinin iki önemli bacağıdır. Demir şelasyonuna, 20 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 ng/ml düzeyine 21 ulaştığında başlanır (40). Demir şelasyonu kararında karaciğer demir yoğunluğunun saptanması koşul değildir. Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500 - 1000 ng/ml seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir (2). İdeal demir şelatörünün, Fe³⁺ afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi olmalı, demirin geri salınımına izin vermemeli, negatif demir dengesini sağlamalı, sadece aşırı demiri uzaklaştırırken, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmemeli ve toksik olmamalıdır (40).

2.9.2.1. Desferroksamin (DFO)

Yetmişli yılların ortalarında talasemi tedavisinde demir şelasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmış olup ilk kullanılan şelatördür. (40)Ağızdan emilimi olmadığı için parenteral olarak uygulanır. Eritrositlerin yıkımı ile oluşan demir DFO'ya bağlanıp idrar ile atılırken, hepatositlerdeki demir ise DFO'ya bağlanıp gaita ile atılır (2). DFO'nun erken ölümleri önlediği ve uzun vadede yan etkilerinin az olduğu gösterilmiştir, fakat plazma yarı ömrü kısa olduğundan pompa ile cilt altı sürekli infüzyon verilmesi veya port-a-catch aracılığıyla devamlı intravenöz uygulama gerekmektedir. Kullanımındaki bu zorluk nedeniyle hastalarda tedavi uyumsuzluğu sık görülmekte ve bu durum tedavi başarısını azaltmaktadır. DFO'nun yan etkileri: lokal cilt reaksiyonları, aşırı duyarlılık, göz ve kulak toksisitesi, iskelet bozuklukları, yersinia enterokolitika enfeksiyonu, nadiren anafilaksi, pulmoner fibrozis ve renal bozukluklardır. Bu yan etkiler sıklıkla doz bağımlıdır(30). Oküler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelineye kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır. DFO kullanımı BTM olgularında genellikle demir yükünü azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. DFO kullanımındaki zorluk, tedavi başarısını olumsuz etkilediğinden ağızdan alınacak şelatör tedavileri geliştirilmiştir.(41)

2.9.2.2. Deferipron (DFP)

İnsanlarda klinik kullanımı 1987 yılında başlamıştır. Üç şelatör molekülü bir demir atomu bağlar. Emilimi hızlıdır ve %75 i ilk 24 saatte idrarla atılır. Desferroksamine benzer etkinliği gösterilmiştir. Etkisi esas olarak transferine bağlı olmayan demirin mobilizasyonu ve atılımı şeklindedir. Karaciğerdeki demiri 75 mg/kg/gün dozda etkin olarak azalttığı gösterilmiştir. Tek başına ya da DFO ile birlikte kullanılabilir(42). Deferipronun yan etkileri olarak nötropeni, agranülositoz, eklemlerde özellikle diz, dirsek, ayak, el bileklerinde ağrı, şişme, sertlik, hareketlerde kısıtlanma, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, karın ağrısı, çinko eksikliği görülebilir. Deferipronun en ciddi yan etkisi agranulositozdur. DFP alan olguların %0.5-1'inde idiosinkratik agranulositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir (43)

2.9.2.3. Deferasiroks (DFX)

Tridentat bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül DFX gerekmektedir. Ağızdan alındıktan sonra hızla emilir ve yarılanma ömrü 8-16 saattir. Uzun yarılanma ömrü sebebiyle günde tek doz alınması uygundur. Etkisi desferroksamine eşittir. DFO demiri esas olarak barsaklardan bir kısmını da böbreklerden atar, DFX ise demirin

nerdeyse tamamını barsaklar yoluyla atar(43). DFX'in yüksek lipofilik özelliğinden dolayı kalp ve kan beyin bariyerini geçmesi beklenir. 2 yaşın üstündeki tüm hastalarda kullanılabilir.

Sık görülen yan etkiler; serum kreatinin düzeyinde hafif artma, deri döküntüsü, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkileridir. Deri döküntüsü ve gastrointestinal semptomlar zamanla gerilerken, kreatinin seviyesindeki artış doz azaltılmasını gerektirebilir. Ayrıca Deferasirox tedavisi sırasında agranulositoz, nötrojeni, anemide ağırlaşma ya da trombositopeni bildirilmiştir (43).Yetersiz dozlarda karaciğer demir yükü arttığından karaciğer enzimleri yükselebilir bu durumda DFX dozu azaltılmalıdır. Sağırılık, katarakt gelişimi gibi yan etkiler DFO ve DFX'de aynı bulunmuştur. Çalışmalarda 20-30mg/kg desferasiroxun desferoksamine benzer etki gösterdiği sonucuna varılmıştır(30)

2.9.3. Splenektomi

Yetersiz transfüzyon alan, sürekli orta derecede anemisi olan hastalarda ekstramedüler eritropoeze bağılı olarak dalak boyutları giderek büyür ve zamanla hipersplenizm gelişir. Hipersplenizm gelişen hastaların transfüzyon gereksinimi artar ve splenektomi endikasyonu ortaya çıkabilir. Splenektomi 5 yaşından büyük hastalarda, dalağın 6 cm'den büyük olması ve karında distansiyona neden olması ya da geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu yok ve eritrosit süspansiyonu kalitesi yeterliyken, transfüzyon öncesi hemoglobin değerini 9-9.5 g/dl arasında sürdürmek için gerekli yıllık kan tüketimi 250 ml/kg eritrosit süspansiyonu üzerinde olan hastalarda düşünölmelidir.(16)

Splenektomi nedeniyle görölebilecek komplikasyonlar akut dönemde portal ven trombozu ya da daha sonraki dönemde de görölebilecek *Diplococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ya da *Niesseria meningitidis* enfeksiyonlarıdır. Splenektominin 5 yaşından sonra yapılması, splenektomiden en az 15 gün önce pnömokok, meningokok ve *H. influenzae* aşılarının yapılması ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi başlanması dalağın aynı zamanda bağışıklık sistemi için de önemli bir organ olması nedeniyle görölebilecek enfeksiyon risklerini azaltır(44)

Endemik yerlerde yaşayan bireyler splenektomi sonrası malaria için de profilaksi kullanılmalıdır. Splenektomi sonrası hastalarda lökositoz ve trombositoz görölebilir. Splenektomi sonrası görölebilecek önemli ve hayatı tehdit edici diğeri bir komplikasyon ise pulmoner hipertansiyondur. Bu nedenlerle splenektomi endikasyonu konulurken dikkatli davranılmalıdır(45).

2.9.4. Kök Hücre Nakli

Kök hücre nakli talasemi majorlül hastalar için günümüzdeki tek kütatif tedavi seçeneğidir. HLA doku grubu tam uyumlu kardeş vericisi mevcut hastalarda, ciddi komplikasyonlar gelişmeden kemik iligi transplantasyonu mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır. İlk kez 1981 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından başarıyla uygulanmıştır. Lucarelli ve arkadaşları geniş seriler üzerinde yaptığı çalışmalarda talasemik hastalarda üç risk faktörünün göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır bunlar: hepatomegali, hepatik fibrozis varlığı ve demir şelasyon tedavisi almış olmaktır. Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup Hastalar: Risk faktörlerinden hiçbirini yok,
2. Grup Hastalar: 1-2 risk faktörü olanlar,
3. Grup Hastalar: Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.

Lucarelli G. ve arkadaşlarının “Pesaro Kriterleri” olarak bilinen hastaları transplantasyon öncesi değerlendirme kriterleri, birçok merkez tarafından uygun bulunarak günümüzde transplantasyon öncesi sınıflama için yaygın olarak kullanılmaktadır(46)

2.9.5. Prenatal Tanı ve Talasemi Önleme Programı:

Hemoglobinopatiler moleküler seviyede tanı konulabilen ilk genetik hastalık grubudur. Hemoglobinopatili çocuk doğumları, her iki eşin de taşıyıcı olduğu ailelerin saptanması ve bu çiftlerin hamileliklerin erken devresinde prenatal tanı yaptırmaları için belirli merkezlere başvurmalarının sağlanması ile önlenabilir. Bu nedenle ülkemizde hemoglobinopati insidansının yüksek olduğu bölgeler ve tüm büyük şehirler başta olmak üzere evlenecek çiftlerin talasemi ve orak hücreli anemi için taranması önerilmektedir. Moleküler düzeyde prenatal tanı, genetik mutasyonun bilinmediği durumlarda yapılamaz. Bu nedenle prenatal tanı isteyen aileler gebelikten önce genetik danışma almalı ve ailedeki özgün hastalığın tanısı için gereken tetkikler yapılmalıdır.(2)

2.10. Talasemi Hastalarında Meydana Gelen Komplikasyonlar

β -TM’ de gerek hastalığın neden olduğu gerekse de yapılan kan transfüzyonlarının doğal bir sonucu olarak gelişen demir birikimine ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı bir çok komplikasyon görülmektedir.

2.10.1. Endokrin Komplasyonlar

Tedavi amaçlı sık transfüzyon alan hastalarda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yaptığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlansa bile endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunun yanında bazı şelatör ajanların da endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri de bildirilmiştir. Tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, yaşam kalitelerinin artması için endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin önemi daha da artmıştır. Talasemi hastalarında sık görülen komplikasyonlar boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir (47)(48).

2.10.1.1. β -TM' de Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet

Diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. Bu nedenle 10 yaşından büyük olgulara en az yılda bir kez açlık ve tokluk kan şekeri bakılmalıdır. Açlık kan şekeri 100 mg/dl' nin üzerinde ise mutlaka oral glukoz yükleme testi yapılmalıdır. Diyabet sıklığı % 2,3-24 arasında bildirilmektedir(49). Talasemik hastalarda diyabetin gelişimi başlıca pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliği yüzündendir. Fakat başlıca karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonlar gibi diğer faktörler ile etkilenebilmektedir(50). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi diyabet başlamadan önce görülen bulgulardır. Glukoza beta hücre yanıtının normal olduğu durumlarda karaciğerdeki demir yüküne bağlı insülin klirensinin azalması hiperinsülinemi ile sonuçlanabilir. Diğer taraftan talasemide periferik insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Periferik insülin direncinde glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır(49)(51). Beta hücre hasarı, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin bir başka nedenidir. İlerleyici beta hücre fonksiyon kaybında, beta hücrelerinin erken dönem aşırı fonksiyonu ve serbest oksijen radikallerinin doku hasarı sorumlu tutulmaktadır(52).

Hastalarda β hücre fonksiyonunu değerlendirmek için hemostaz modelleri değerlendirmesi amacıyla beta hücre fonksiyonu (HOMA-B) kullanılabilir (53).

HOMA-B: insülin (μ U/ml)x20/glukoz (mg/dl)-3.5 şeklinde hesaplanır ve normal aralığı 130-400 arasındır. İnsülin rezistansını değerlendirmek için HOMA-IR kullanılabilir. HOMA-IR: insülin(μ U/ml)xglukoz(mg/dl)-/22,5 şeklinde hesaplanır ve normal aralığı: 0,8-

1,6 arasındadır. β talasemi majorlü ve DM geliştirmemiş, hastalarda HOMA-B ve HOMA-IR seviyelerinde anormallikler saptanmıştır (54)

2.10.1.2. Hipotiroidi

Daha az sıklıkta ve ileri yaşta ortaya çıkan bir komplikasyondur. Hipotiroidi yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir(52). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır(55).Klinik olarak hastaların büyük bölümü tiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir.

2.10.1.3. Hipoparatiroidi

Demir yükü ve/veya aneminin geç komplikasyonudur. Birçok hastada orta derecede görülür ve hastalarda genellikle parastezi yakınmasına neden olur. Daha ağır olgularda ise karın ağrısı, hafıza bozukluğu, tetani, letarji, konvülziyon, nöbet veya kalp yetmezliği grlebilir (56).

2.10.1.4. Hipogonadatropik Hipogonadizm:

Kattamis ve ark.(22) tarafından yapılan çalışmada hastalarda hipogonadizm oranı %42 olarak bulunmuştur. Türkiye' den Aydınok ve ark. gonadal fonksiyon bozukluğu prevalansını % 47 olarak bildirmiştir. Puberte yetmezliği ya da puberte durması kız ve erkek hastaların takriben % 50' sinde oluşmaktadır. İkincil amenore kız hastaların % 23' ünde, adet düzensizliği kızların % 13' nde bildirilmiştir(57)

Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta büyüme geriligi olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır. Yeni tedavi rejimleri ile transfüzyon yapılan hastalarda cinsel olgunlaşma yetersizliği demir toksisitesinin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır(57). Olguların büyük kısmında defekt hipotalamus-hipofiz aksında olmakla birlikte hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda uygulanacak tedavi fonksiyon bozukluğunun yerine göre yapılmalıdır. Ancak, her şeyden önce bu komplikasyon gelişmeden önce önlenmelidir, nk geliştikten sonra yapılan yerine koyma tedavisi ile tam pubertenin yerleştirilmesi olguların çoğunda başarılammaktadır. Bu nedenle şelasyon tedavisinin erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir. (58)(59)

2.10.1.5. Büyüme Geriliği

B-TM hastalarında boy kısalığı % 40-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir. Bu hastalardaki boy kısalığı genel olarak kemik yaşı geriliği ile beraberdir. Bu olgulardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacına rağmen kalori azlığı, artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer sistemde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeni ile büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler sayılabilir(19)

Yoğun transfüzyon alan bazı olgularda hemogloblin düzeylerinin 10 g/dl üzerinde tutulması sonucu aneminin etkisinin azaltılması ile geçici büyüme hızlanması çalışmalarda bildirilse de; çoğu olguda özellikle puberte çağında büyüme geriliği belirgin hale gelmektedir (60).

2.10.1.6. Osteoporoz

Artmış demir yükü, hiperaktif kemik iliginde artmış intramedüller basınca ikincil gelişen kortikal incelme, vitamin D metabolizması bozukluğu, şelatör ajanların kalsiyum ve fosfor emilimine yaptıkları olumsuz etkiler, hipogonadizm, hipoparatiroidizm ve kollajen geni COLIA-1' de gözlenen Sp1 polimorfizmi osteoporoz gelişmesinde rol almaktadır(22)(61) Kemik dansitesi % 81 oranında normal değerlerin altında saptanmıştır(62). Osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoklast aktivasyonunda artış bulunmaktadır. Osteoklast potent inhibitörü olan bifosfanatlar, kemik mineral yoğunluğu üzerine olan olumlu etkileri ile uzun yıllardır talasemi hastalarında kullanılmaktadır(63).

2.10.2. Kardiyak Komplikasyonlar

β -TM' lü hastalarda ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği gelmektedir(64)(29). Etiyolojide kronik anemi, aşırı demir yükü, pulmoner hastalıklar, miyokardit, perikardit ve birçok olası diğer faktörler yer almaktadır. Reküren perikarditlerde kardiyak demir birikiminin ilk bulgusu olabilir. Demir birikimi öncelikle ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Demir birikimi ilişkili kardiyomyopatinin ileri evrelerinde görülen tipik bulgular sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, pulmoner ve periferik ödem, aritmiler ve konjestif semptomların ortaya çıkmasından kısa süre sonraki yüksek mortalitedir(26). Ekokardiyografide sistolik bozukluklar saptandığında genellikle konjestif kalp yetmezliği gelişmiş durumdadır(65).

Miyokardiyal demir birikimi sol ventrikül restriksiyon hareketlerini engelleyerek pulmoner hipertansiyona neden olur. Ayrıca yeterli transfüzyon yapılmayan hastalardaki düşük Hb'e bağlı doku hipoksisi sonucu artmış sol ventrikül kasılması, yüksek kardiyak atım hacmi, sol ventrikül hipertrofisi, venriküllerde genişleme ile yüksek kalp debisine bağlı pulmoner vasküler endotel hasarı, sık akciğer enfeksiyonları, göğüs duvarı deformiteleri ve ekstramedüller hematopoez kitlelerinin oluşması görülebilir. Yaşla birlikte artan pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı konjestif kalp yetmezliğine neden olur.(34) Talaseminin kardiyolojik komplikasyonları aneminin ve demir yüklenmesinin etkileri ile sınırlı değildir. Splenektomi yapılan hastalarda pulmoner hipertansiyon riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. B-TM' lü çocuklar nükseden perikardit ataklarına eğilimlidir. Kardiyak hastalık yetersiz transfüzyon yapılan ve yetersiz şelasyon tedavisi alan, yetersiz şelasyon ile birlikte yüksek hemoglobin düzeyini sürdüren ve özellikle de hepatik demir konsantrasyonu 15 mg/ g üzerinde olan 15 yaşından büyük hastalarda beklenmektedir (86). Genellikle diğer organlarda belirgin demir birikimi olmadan kalbe ait klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır. Ancak son yıllarda hepatik demir yükü ile kardiyak demir yükünün paralel gitmediğini gösteren yayınlar ağırlık kazanmaktadır (37).

2.10.3. Hepatik Komplikasyonları

B-TM' lü genç erişkinlerde karaciğer hastalığı morbidite ve mortalitenin yaygın sebeplerinden birisidir. Karaciğer de hastalığın oluşumunda transfüzyon ve artmış emilime bağlı demir aşırı yükü, viral hepatitler mevcuttur. Demir, fibrozise ve en sonunda siroza ilerleyen hücre hasarına neden olur. Karaciğer biyopsisi, vücut demir depolarının ölçümü ve karaciğer hasarının saptanması bakımından değerli bilgi verir. Yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda karaciğer fibrozisi demir aşırı yükünün kaçınılmaz sonucudur. Karaciğer fibrozisi çocukluk çağında gelişir ve yaşamın ikinci dekadında aşikâr siroza ilerler. Safra taşları sıklıkla ortaya çıktığı için B-TM' lü hastalarda tıkaçıcı sarılık kliniği olabilir. B-TM' lü hastalarda hepatomegali olabilir. Büyük ve hassas karaciğer altta yatan hepatit olabileceğini akla getirmelidir(37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'ndan β Talasemi Major ve intermedia tanısı ile izlenen, düzenli kan transfüzyonu programında olan ve demir şelasyon tedavisi alan 11 yaşından büyük, 41 hastayı kapsamaktadır. Veriler elde edilirken hastaların İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı hasta takip dosyaları ve hastane dosyaları incelenmiştir. Ocak 2018-Nisan 2018 tarihleri arasında endokrin komplikasyonların pankreas demir birikimi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla hastalara Pankreas MRG çekilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 41 olgunun dosyalarından;

1. Kimlik bilgileri, yaşı, cinsiyeti,
2. Öz geçmişlerine ait bilgileri (talasemi konma yaşı, kan transfüzyon başlama tarihleri, splenektomi, Endokrin komplikasyonlar, hipogonadotropik hipogonadizm, pituiter yetmezlik, adrenal yetmezlik, osteoporoz)
3. Ailesel risk faktörleri (akraba evliliği),
4. Fizik muayeneye bulguları (boy, kilo, vücut kitle indeksi)
5. Kullandıkları şelasyon tedavisi, transfüzyon sıklıkları
6. Endokrin fonksiyon testleri ve serum biyokimyası , ferritin, Açlık Glikoz , Fruktozamin, İnsülin, C Peptid, değerleri
7. Görüntüleme (Kalp ve Karaciğer MRG) bulguları hasta dosyalarından incelenmiştir. Pankreas MRG bulguları Ocak 2018-Nisan 2018 arasında çekilmiştir.

Yapılan değerlendirme sonrasında çalışma grubumuzun demografik özellikleri, demir birikimi ile endokrin fonksiyonları arasında ilişki, kalp ve karaciğer MRG demir birikimi ile pankreas demir birikimi arasında ilişki, ferritin ile pankreas demir birikimi arasında ilişkinin uygun istatistiksel yöntem kullanılarak saptanması amaçlandı.

3.2. Pankreas MRG Tekniği

Tüm hastalara MRG tetkiki, İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü'nde, ana manyetik alan gücü 1,5 Tesla olan süper iletken manyetik rezonans görüntüleme cihazı (Achieva 1.5T A-series, Philips, Hollanda) ile yapılmış olup çekimlerde 8 kanallı SENSE-head koili kullanılmıştır. Tüm çekimler talasemi hastalarında pankreas bezi demir yüklenmesinin araştırılması için oluşturulmuş özel protokol (Prof.Wood Protokolü) ile gerçekleştirildi. Öncelikle morfolojik değerlendirme amacı ile tüm pankreas bezini içerecek şekilde pankreasa yönelik koronal ve aksiyal T2 ağırlıklı merged fast field echo(MFFE) sekansı ile görüntüleme yapıldı. **Çekim parametreleri: 5 mm kalınlıkta 16 kesit; kesit aralığı 1 mm; eko zamanı time (TE):8-17 ms; tekrar zamanı (TR): 400 ms; field of view FOV: 400x400 mm; Number of Signal Averages (NSA): 2 kullanıldı.**

T2* haritası GRE ağırlıklı Merged Fast Field Echo (MFFE) sekansı kullanılarak koronal ve aksiyal planda oluşturuldu (10 mm kesit kalınlığı ve 1 mm kesit aralığıyla 16 kesit; matrix: 195x256; field of view FOV: 400x400 mm; tekrar zamanı (TR): 16ms; flip angle: 30°; 7'li eko zamanı (TE) :2 ms, 2 ms lik artışlar). R2* değerleri 1/T2* formülü ile Hz biriminde basitçe hesaplandı.

7 eko zamanlı MFFE görüntülerinden aynı kesit düzleminden geçen 7 adet kesit DICOM formatında eksport edilerek demir birikimini hesaplamak için geliştirilmiş özel yazılıma (Iron Analysis 1.0) aktarıldı. Pankreas R2* değeri pankreas region of interest ROI (alan 3 mm²) kullanılarak T2* haritası üzerinden ölçüldü. Vasküler yapıların ve nörohipfizin ROI içerisine girmemesine özen gösterildi ve global T2* VE R2* değerleri hesaplandı.

3.3. Endokrin Komplikasyonların Tanımlanması

Açlık kan şekeri, insülin, C-peptid düzeyi, fruktozamin, Homa-IR, ferritin değerlerine ek olarak pankreas/kalp ve hipofiz T2* ve R2* bulguları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Pearson korelasyonu ve Mann-whitney U testi kullanıldı.

3.3.1. Diabetes mellitus tanımı

Açlık kan şekeri >126 mg/dl'nin, herhangi bir zamanda kan şekeri ölçümünün >200 mg/dl'nin olması durumunda ya da OGTT ile açlık kan şekerinin 126 mg/dl, 2. saat kan şekerinin >200 mg/dl olması olarak tanımlandı.

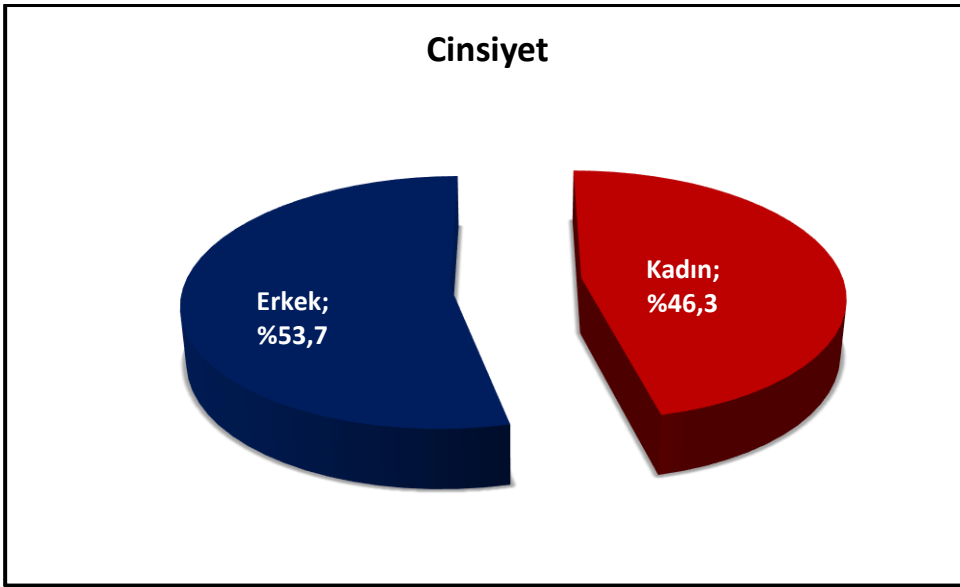
3.4. İstanbul Üniversitesi Etik Kurul Onayı

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, girişimsel olmayan klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup çalışma uygun görülmüştür (GO 13/140-12).

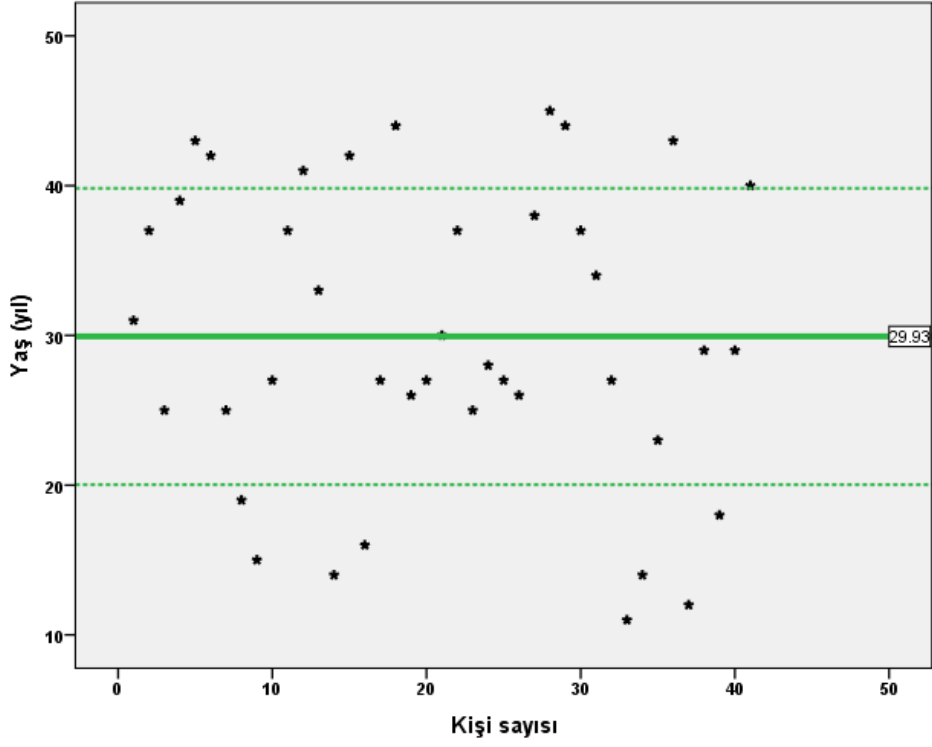
4. BULGULAR

BULGULAR

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, Talasemi Merkezi'nde takip ve tedavileri yapılan %43.6'ü (n=19) kız, %53.7'si (n=22) erkek olan toplam 41 transfüzyona bağımlı talasemi hastasında yapıldı. Hastaların en küçüğü 11, en büyüğü 45 yaşında olup, ortalama yaş 29.93 ± 9.90 idi. Hastaların cins ve yaş dağılımları **şekil 3 ve 4'de** verilmiştir.

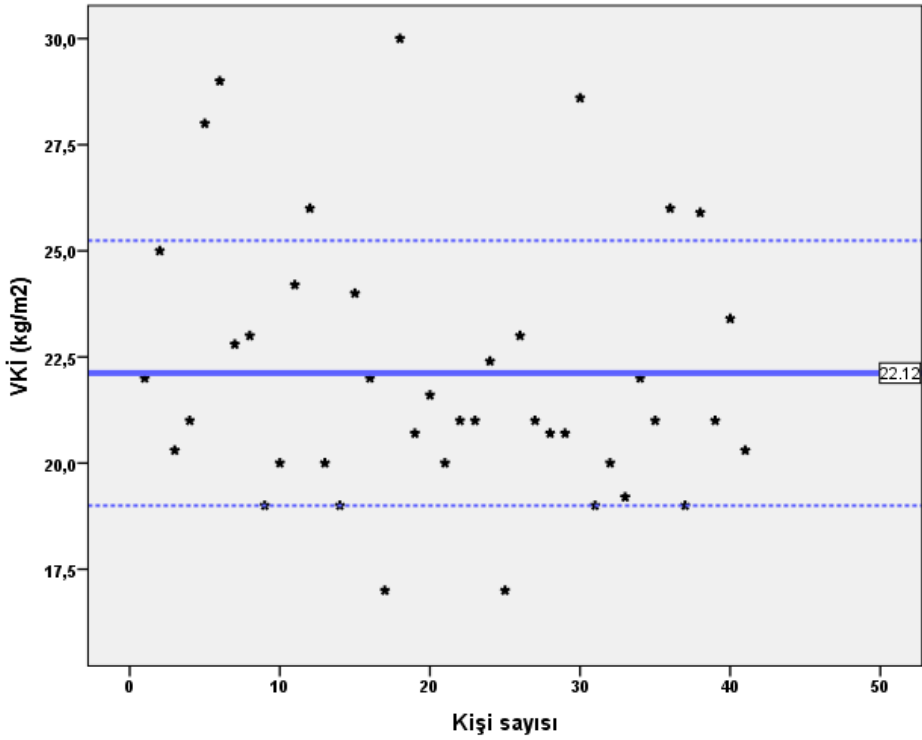


Şekil 3: Cinsiyet dağılımı



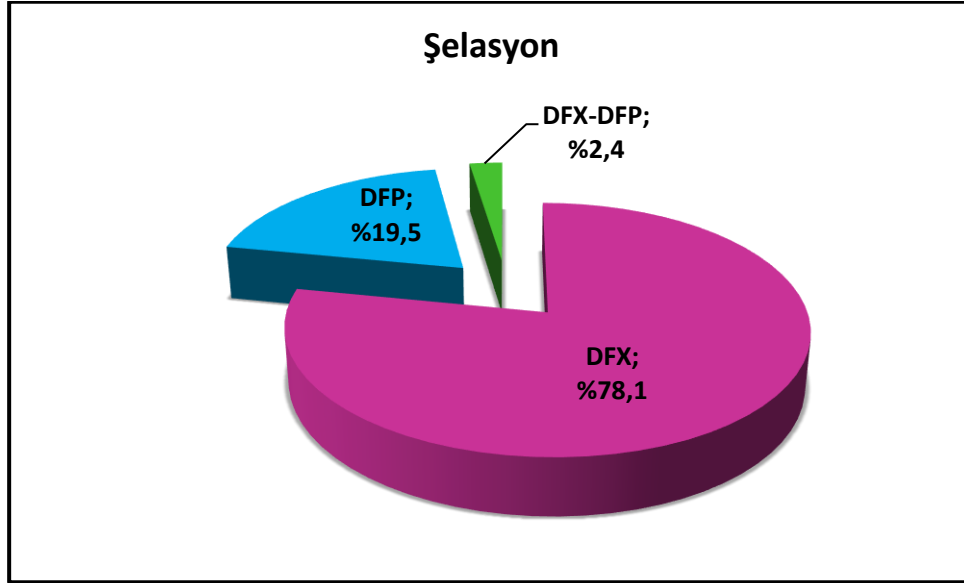
Şekil 4: Yaş dağılımı

Hastaların beden kitle indeksi ölçümleri 17 ile 30 kg/m^2 arasında değişmekte olup, ortalama $22.12 \pm 3.12 \text{ kg/m}^2$ 'dir (Şekil 5).



Şekil 5: Vücut kitle indeksi ölçümleri dağılımı

Tranfözyona bağlı demir yükü tedavisi için hastaların %78.1'i deferasirox (DFX), %19.5'u deferipron(DFP), %2.4'ü ise DFX+DFP almaktaydı (Şekil 6). Hastaların %14.6'sında (n=6) boy kısalığı ve %22.0'sinde (n=9) diyabet mevcuttu (Tablo 1).

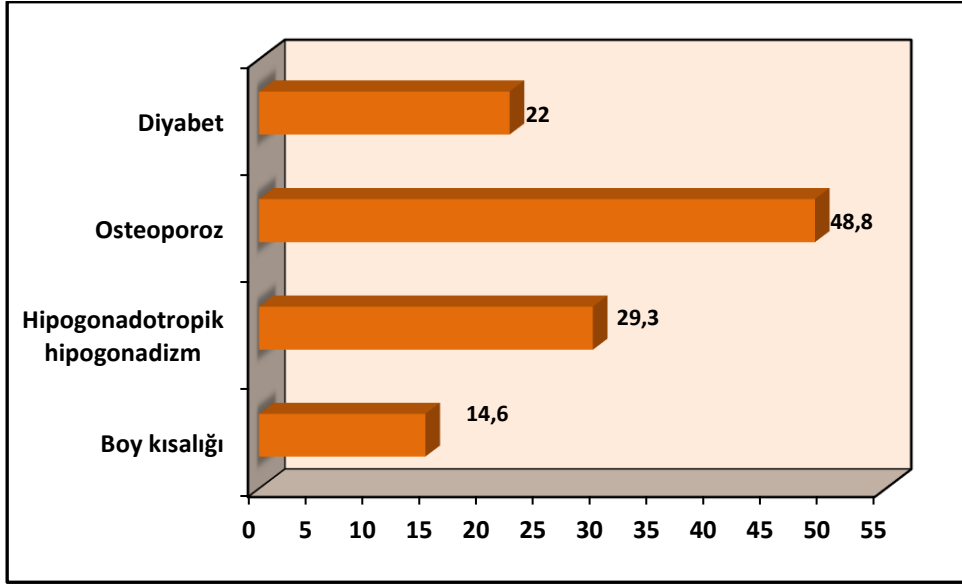


Şekil 6: Şelasyon dağılımı

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

<i>Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı</i>		
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	11-45 (29)
	<i>Ort±Ss</i>	29,93±9,90
VKİ (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17-30 (21)
	<i>Ort±Ss</i>	22,12±3,12
Cinsiyet; n (%)	Kadın	19 (46,3)
	Erkek	22 (53,7)
Şelasyon; n (%)	DFX	32 (78,1)
	DFP	8 (19,5)
	DFX-DFP	1 (2,4)
Boy kısalığı; n (%)	Var	6 (14,6)
	Yok	35 (85,4)
Diyabet; n (%)	Var	9 (22,0)
	Yok	32 (78,0)

Hastalarımızın ayrıca %48.8'inde osteoporoz,%29.3'ünde hipogonadotropik hipogonadizm saptandı(Şekil 7).



Şekil 7: Hastalıkların dağılımı.

Hastalarımızda glikoz intoleransını gösteren açlık kan şekeri,insülin düzeyi,homa-IR,fruktozamin,c-peptid düzeyleri ile ferritin değerleri tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2: Laboratuvar Bulgularının ve MR Sonuçlarının Dağılımı

<i>Laboratuvar bulgularının dağılımı</i>		
Açlık kan şekeri	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	70-264 (90)
	<i>Ort±Ss</i>	98,55±34,71
İnsülin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,7-20,9 (6,4)
	<i>Ort±Ss</i>	7,73±4,83
Homa-IR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,3-12,2 (1,5)
	<i>Ort±Ss</i>	1,98±1,96
Ferritin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	164-4858 (991)
	<i>Ort±Ss</i>	1422,76±1164,13
C-peptid	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,4-13,8 (2,7)
	<i>Ort±Ss</i>	3,28±2,36
Fruktozamin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,1-4,7 (2,8)
	<i>Ort±Ss</i>	2,85±0,54

Organlardaki demir birikimini göstermede MRI non invazif bir yöntem olarak son yıllarda rutin kullanıma girmiştir. Kalp ve karaciğer MRG uzun yıllardır kalp ve karaciğerdeki demir yükünü göstermede kullanılmaktadır. Endokrin bozukluklara yol açan hipofiz ve pankreas MRG'de son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Pankreas demir birikiminin diabet oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak bu konu henüz açık olmayıp bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalarımızda organlardaki demir birikimini saptamak için yaptığımız kalp, karaciğer ve pankreas MRG sonuçları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 :MR sonuçlarının dağılımı

Kalp T2*	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5,6-62 (35,7)
	<i>Ort±Ss</i>	34,50±13,30
Karaciğer T2*	<i>Min-Mak (Medyan) Ort±Ss</i>	1,1-31(2,8) 6,17±6,34
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	32,2-814,1(282)
Karaciğer R2*	<i>Ort±Ss</i>	327,34±230,85
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,9-16,7 (7,5)
Karaciğer demir (MG/G)	<i>Ort±Ss</i>	7,29±4,63
	<i>Min-Mak (Medyan) Ort±Ss</i>	1,6-56,2(23) 24,17±17,48
Pankreas T2	<i>Min-Mak (Medyan Ort±Ss)</i>	17,8-704,3 (43,2)
		123,72±166,49

Pankreas T2* ve R2* sonuçları ile yaş, VKİ ve glikoz metabolizması göstergeleri olan açlık kan şekeri, insülin, Homa-IR, C-peptid, fruktozamin ve vücut demir birikimi göstergeleri olan ferritin, kalp, karaciğer MRI arasındaki ilişki Pearson ve Spearman's Korelasyon testleri ile değerlendirildiğinde;

Olguların yaşları ile Pankreas T2 ve Pankreas R2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Olguların beden kitle indeksi ölçümleri ile Pankreas T2 ve Pankreas R2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Olguların açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR ölçümleri ile Pankreas T2 ve Pankreas R2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Olguların C-peptid, Fruktozamin ölçümleri ile Pankreas T2 ve Pankreas R2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 4).

Tablo 4: Pankreas T2 ve R2 Sonuçları ile Tanımlayıcı Özelliklerin, Laboratuvar Bulgularının ve MR Sonuçlarının İlişkisi

		Pankreas T2	Pankreas R2
Yaş (yıl)	R	-0,271 [†]	0,191 [‡]
	P	0,087	0,232
VKİ (kg/m²)	R	-0,141 [†]	0,084 [‡]
	P	0,379	0,600
Açlık kan şekeri	R	0,001 [‡]	0,015 [‡]
	P	0,995	0,928
İnsülin	R	-0,098 [‡]	0,121 [‡]
	P	0,547	0,457
Homa-IR	R	-0,126 [‡]	0,152 [‡]
	P	0,440	0,349
Ferritin	R	-0,278 [‡]	0,287 [‡]
	P	0,079	0,069
C-peptid	R	-0,139 [‡]	0,125 [‡]
	P	0,442	0,490
Fruktozamin	R	-0,204 [†]	0,212 [‡]
	P	0,207	0,189
Karaciğer T2	R	0,409 [‡]	-0,434 [‡]
	P	0,008**	0,005**
Karaciğer R2	R	-0,399 [‡]	0,425 [‡]
	P	0,010*	0,006**
Karaciğer demir (MG/G)	R	-0,393 [‡]	0,421 [‡]
	P	0,011*	0,006**
Hipofiz global R2	R	-0,134 [‡]	0,174 [‡]
	P	0,436	0,311
Kalp T2	R	0,170 [†]	-0,155 [‡]
	P	0,287	0,332

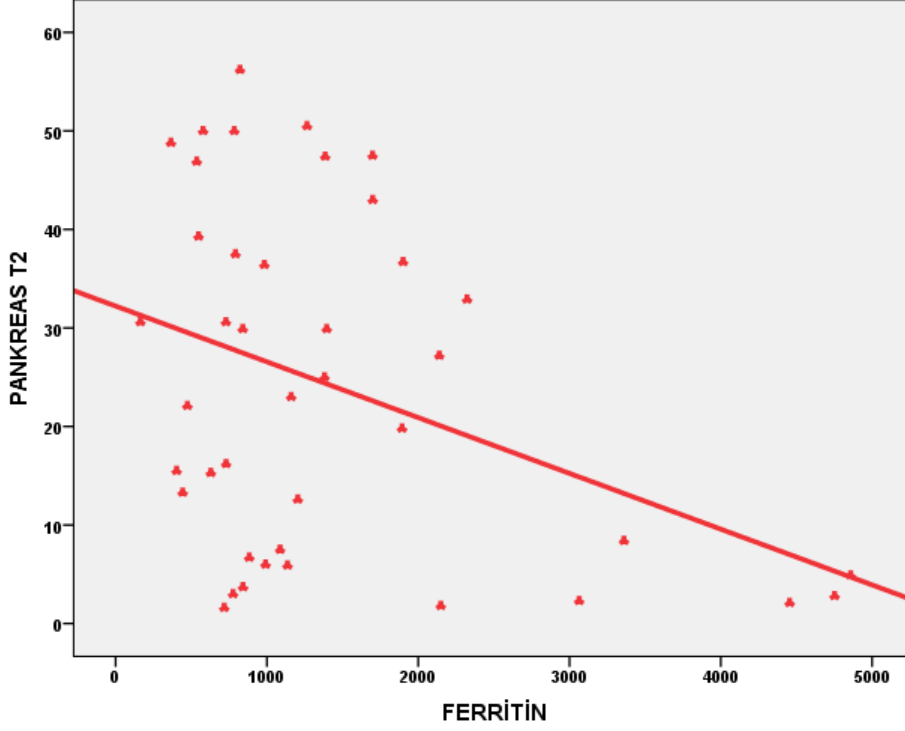
[†]r: Pearson Korelasyon Katsayısı

* $p<0.05$

[‡]r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

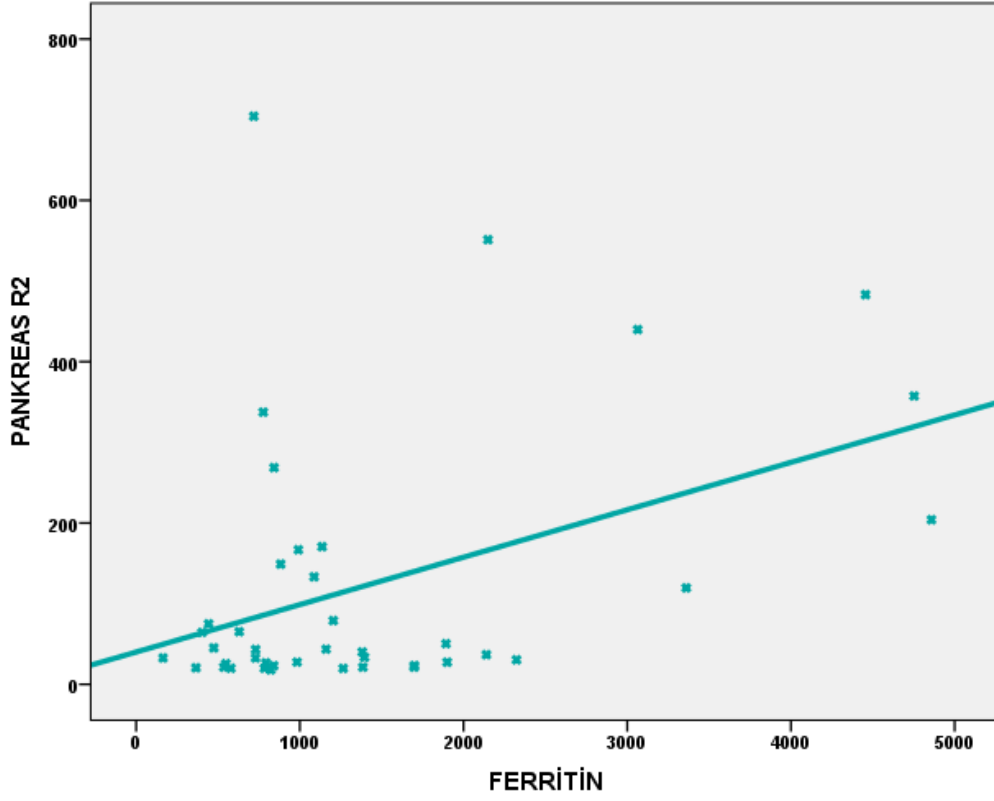
** $p<0.01$

Olguların Ferritin ölçümleri ile Pankreas T2? ölçümleri arasında negatif yönlü %27.8 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur ($r:-0.278$; $p=0.079$; $p>0.05$) (Şekil 8).



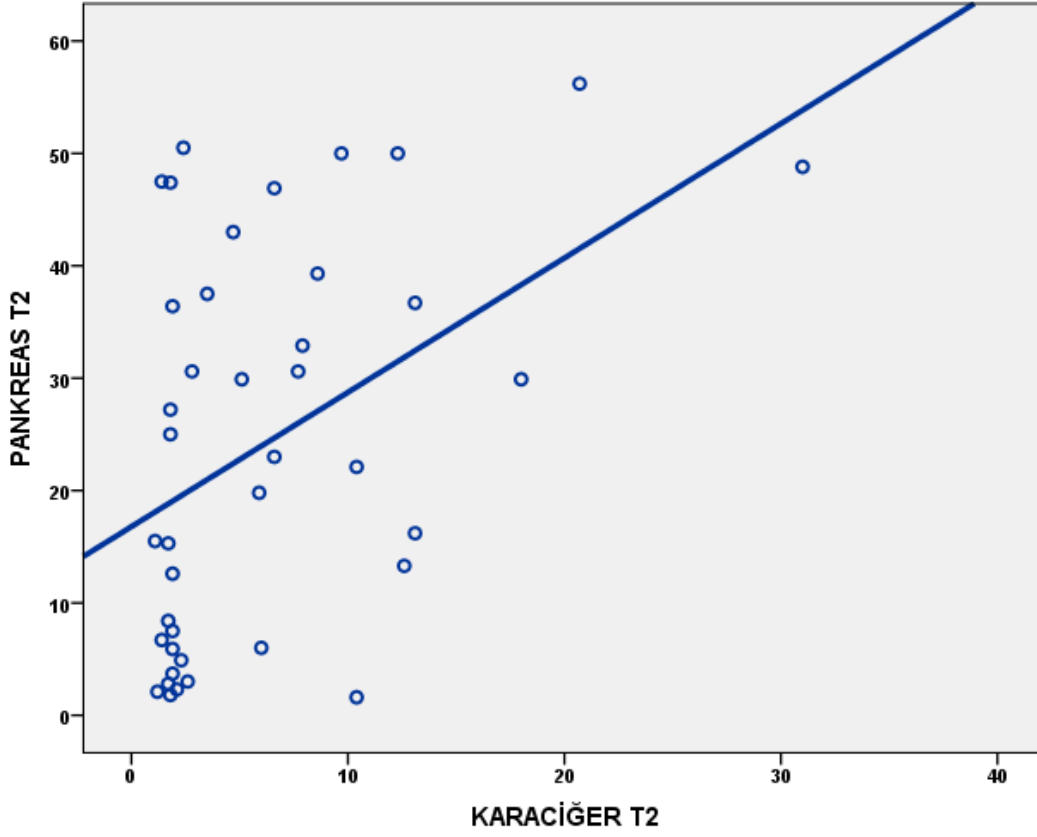
Şekil 8: Ferritin ile Pankreas T2 ölçümleri ilişkisi

Olguların Ferritin ölçümleri ile Pankreas R2* ölçümleri arasında pozitif yönlü %28.7 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur ($r:0.287$ $p=0.069$; $p>0.05$) (Şekil 9).



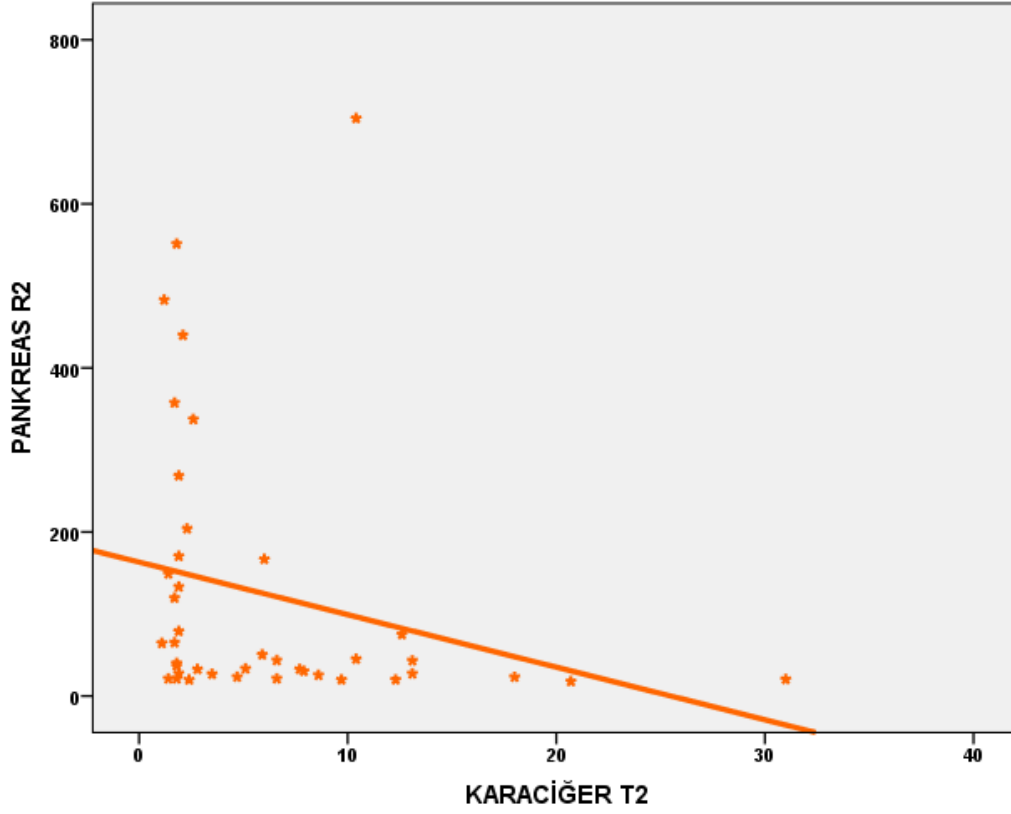
Şekil 9: Ferritin ile Pankreas R2 ölçümleri ilişkisi

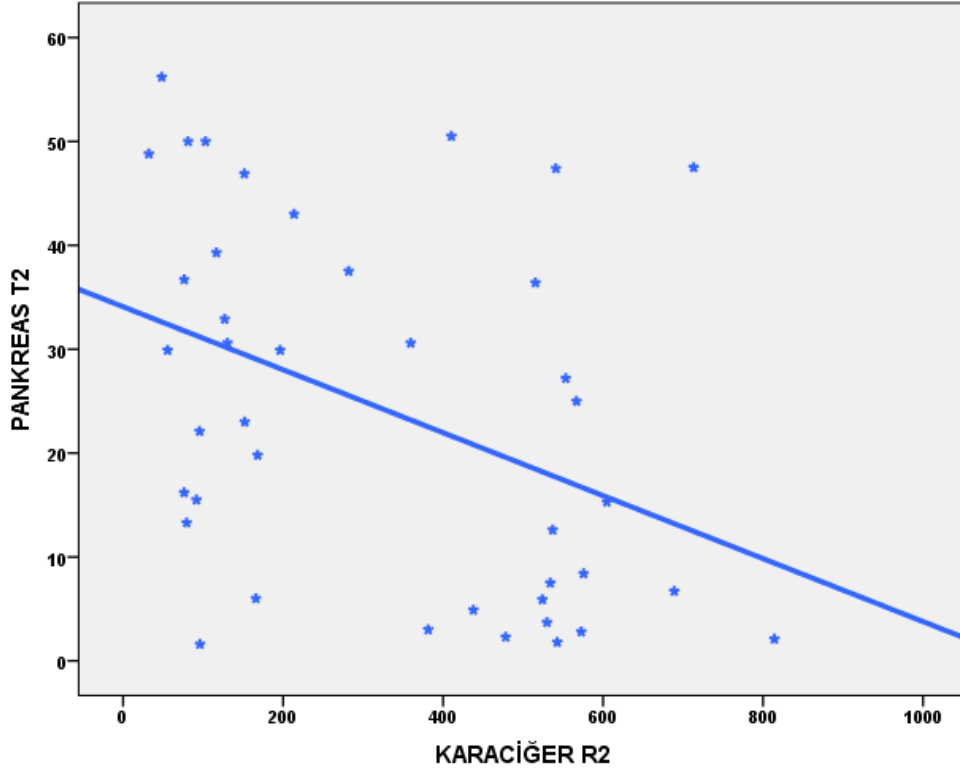
Hastaların Karaciğer T2 ölçümleri ile Pankreas T2 ölçümleri arasında pozitif yönlü (Karaciğer T2 ölçümü arttıkça, Pankreas T2 ölçümü de artan) %40.9 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0.409$; $p=0.008$; $p<0.01$) (Şekil 10).



Şekil 10: Karaciğer T2 ile Pankreas T2 ölçümleri ilişkisi

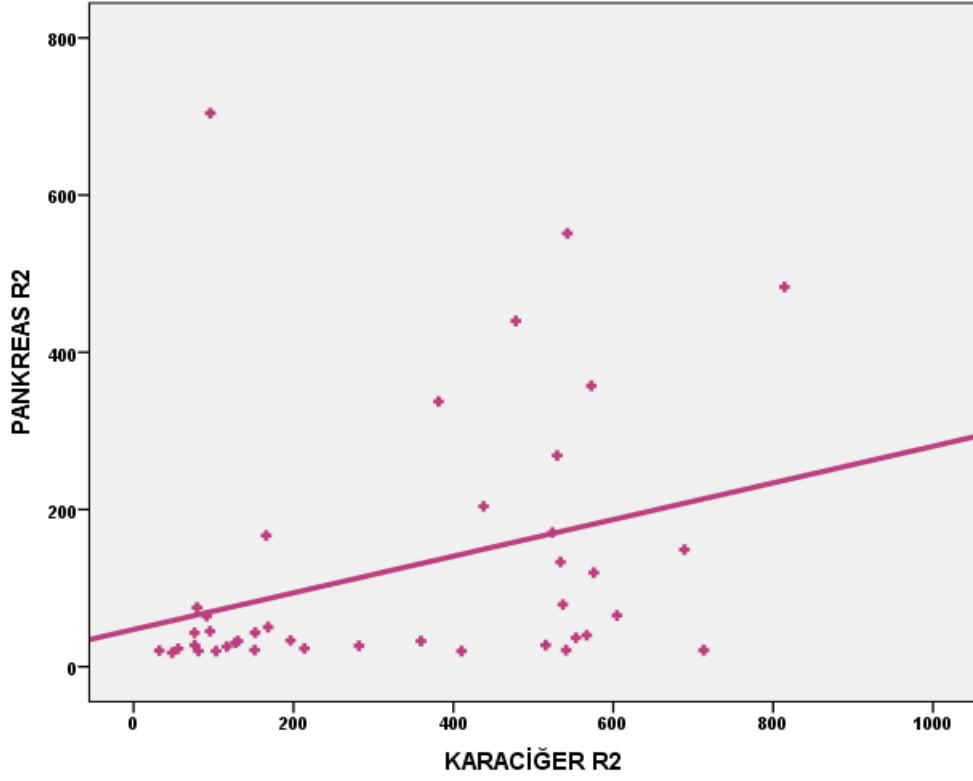
Olguların Karaciğer T2 ölçümleri ile Pankreas R2 ölçümleri arasında ise negatif yönlü (Karaciğer T2 ölçümü arttıkça, Pankreas R2 ölçümü azalan) %43.4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0.434$; $p=0.005$; $p<0.01$) (Şekil 11).





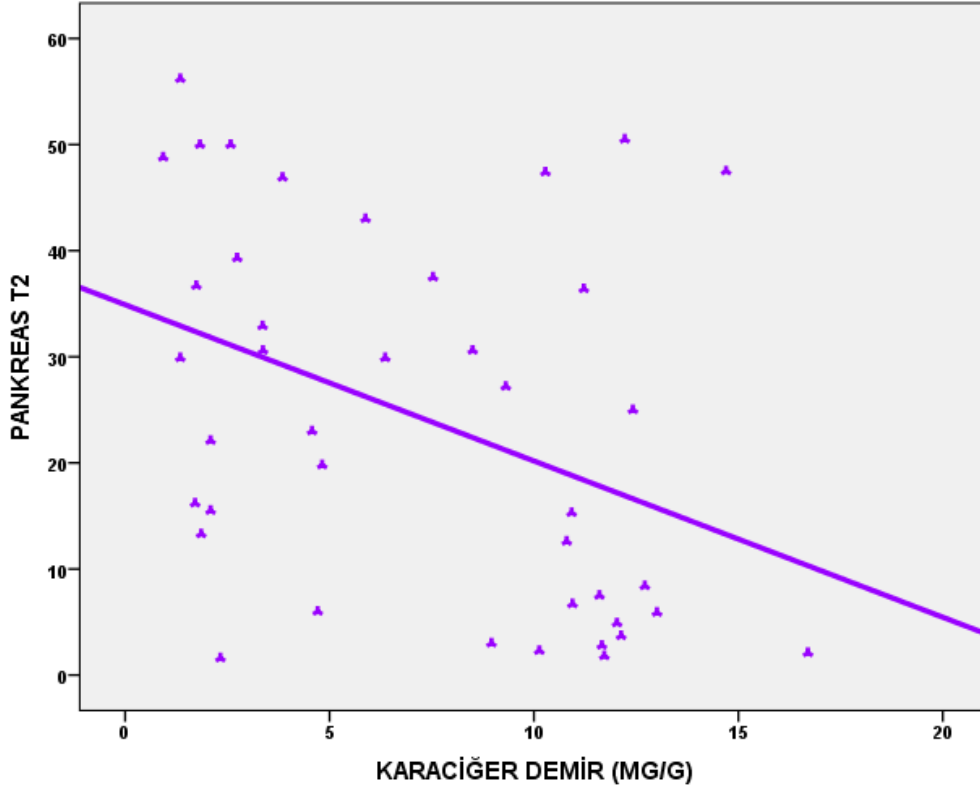
Şekil 12: Karaciğer R2 ile Pankreas T2 ölçümleri ilişkisi

Olguların Karaciğer R2 ölçümleri ile Pankreas R2 ölçümleri arasında pozitif yönlü (Karaciğer R2 ölçümü arttıkça, Pankreas R2 ölçümü de artan) %42.5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0.425$; $p=0.006$; $p<0.01$) (Şekil 13).



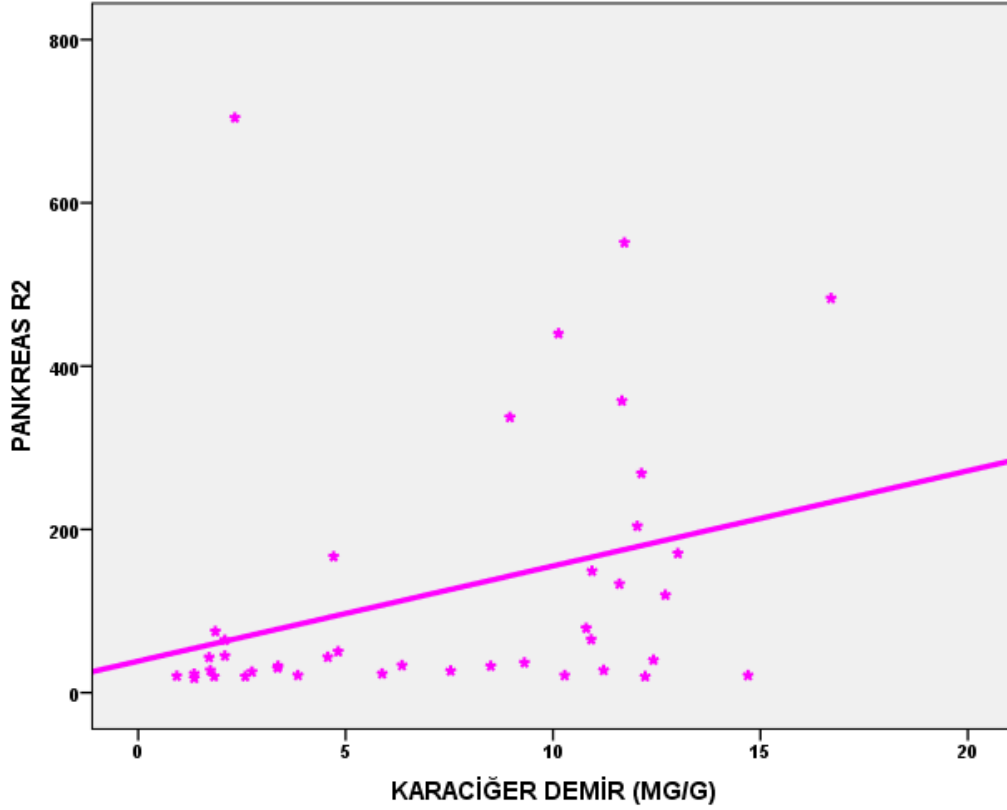
Şekil 13: Karaciğer R2 ile Pankreas R2 ölçümleri ilişkisi

Olguların Karaciğer demir ölçümleri ile Pankreas T2 ölçümleri arasında negatif yönlü (Karaciğer demir ölçümü arttıkça, Pankreas T2 ölçümü azalan) %39.3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0.393$; $p=0.011$; $p<0.05$)(Şekil14).



Şekil 14: Karaciğer demir ile Pankreas T2 ölçümleri ilişkisi

Olguların Karaciğer demir ölçümleri ile Pankreas R2 ölçümleri arasında pozitif yönlü (Karaciğer demir ölçümü arttıkça, Pankreas R2 ölçümü de artan) %42.1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0.421$; $p=0.006$; $p<0.01$) (Şekil 15).



Şekil 15: Karaciğer demir ile Pankreas R2 ölçümleri ilişkisi

Olguların , Kalp T2 ölçümleri ile Pankreas T2 ve Pankreas R2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Diyabet varlığına göre olguların Pankreas T2 ve Pankreas R2 ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Diyabet Varlığına Göre Pankreas T2 ve R2 Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Diyabet		P
		Var (n=9)	Yok (n=32)	
Pankreas T2	Min-Mak	1,6-50 (19,8)	1,8-56,2 (24)	0,765
	(Medyan)			
	Ort±Ss	21,89±14,52	24,81±18,38	
Pankreas R2	Min-Mak	20-704,3 (43,2)	17,8-551,3	0,765
	(Medyan)		(41,8)	
	Ort±Ss	124,31±219,61	123,56±152,72	

Mann Whitney U Test

Diyabet varlığına göre olguların Karaciğer T2, Karaciğer R2 ve Karaciğer demir ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Diyabet Varlığına Göre Karaciğer MRI Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Diyabet		
		Var (n=9)	Yok (n=32)	P
Karaciğer T2*	Min-Mak	1,7-13,1 (5,9)	1,1-31 (2,5)	0,498
	(Medyan)			
	Ort±Ss	6,40±4,66	6,10±6,79	
Karaciğer R2*	Min-Mak	76,3-575,6	32,2-814,1	0,705
	(Medyan)	(168,2)	(331,7)	
	Ort±Ss	286,42±219,01	338,85±236,14	
Karaciğer demir (mg/g)	Min-Mak	1,7-12,7 (4,8)	0,9-16,7 (8,2)	0,413
	(Medyan)			
	Ort±Ss	6,15±4,22	7,61±4,75	

Mann Whitney U Test

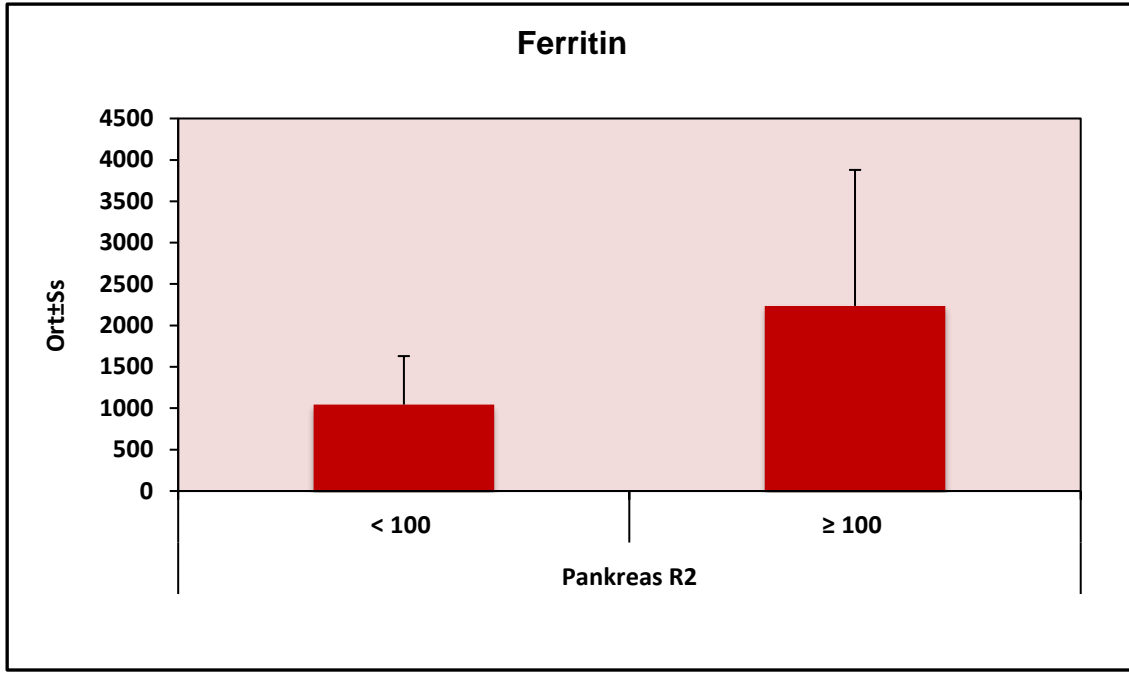
Pankreas R2 ölçümünün 30 kesme düzeyine göre ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas R2 ölçümünün 100 kesme düzeyine göre ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.020$; $p<0.05$); Pankreas R2 ölçümü 100 ve üzerinde olan olguların ferritin ölçümleri daha yüksektir (Tablo 7) (Şekil 16).

Tablo 7: Pankreas R2 Düzeyine Göre Ferritin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Ferritin		
		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	P
Pankreas R2	< 30 (n=14)	365-1900 (831)	1013,93±492,24	0,260
	≥ 30 (n=27)	164-4858 (1136)	1634,74±1351,70	
Pankreas R2	< 100 (n=28)	164-2323 (831)	1045,07±584,85	0,020*
	≥ 100 (n=13)	718-4858 (1136)	2236,23±1642,55	

Mann Whitney U Test * $p<0.05$



Şekil 16: Pankreas R2 ölçümünün 100 kesme düzeyine göre ferritin ölçümleri dağılımı

Pankreas R2 Düzeyine (100) Göre Ferritin Ölçümü İçin Cut Off Noktası Belirleme

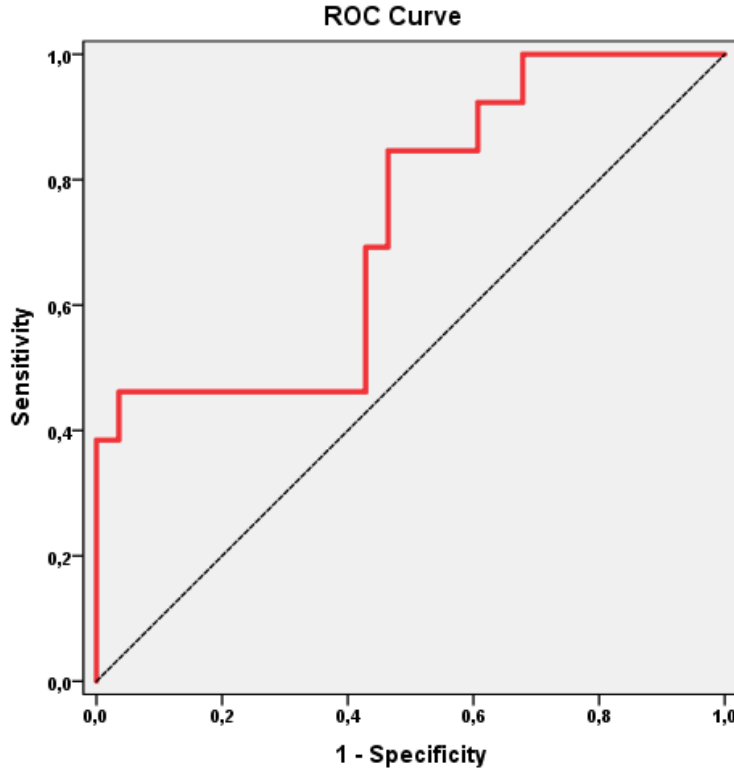
Bu anlamlılıktan yola çıkarak ferritin ölçümü için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Pankreas R2 düzeyine (100) göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Pankreas R2 Düzeyine (100) Göre Ferritin Ölçümü İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

Tanısal tarama			ROC Eğrisi				<i>p</i>	
Cut off	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Kestirim Değeri	Negatif Kestirim Değeri	Area	95% Confidence Interval		
Ferritin	≥842	84,62	53,57	45,83	88,24	0,728	0,559-0,897	0,020*

Pankreas R2 düzeyine göre Ferritin ölçümü için cut off noktası 842 ve üzeri olarak saptanmıştır. Ferritinin 842 kesme değeri için; duyarlılık %84.62, özgüllük %53.57, pozitif kestirim değeri 45.83, negatif kestirim değeri 88.24 ve doğruluk 63.41'dir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %72.8 standart hatası %8.6 olarak saptanmıştır (Şekil 17).



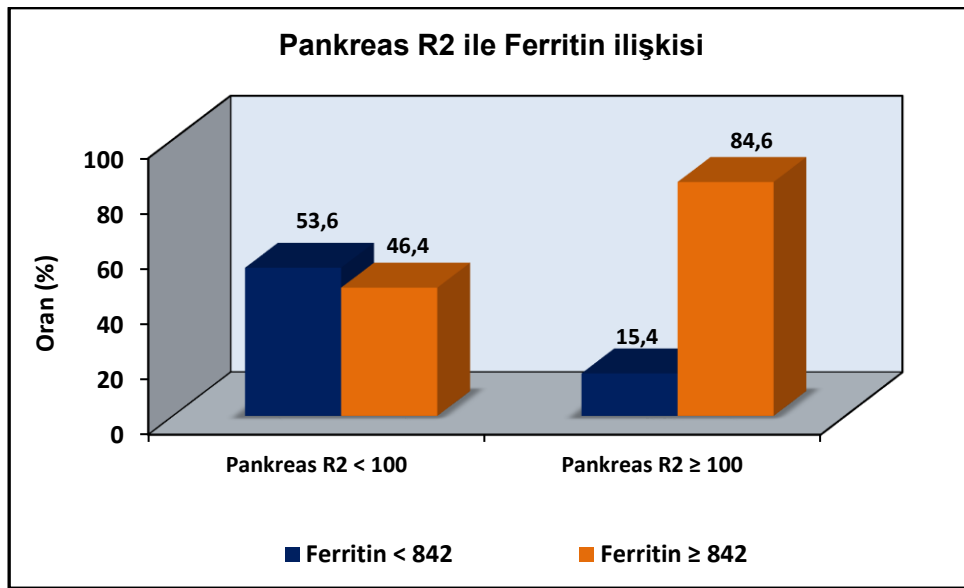
Şekil 17: Pankreas R2 düzeyine göre Ferritin ölçümü ilişkin ROC eğrisi

Pankreas R2 ile Ferritin düzeyinin 842 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.021$; $p<0.05$). Ferritin düzeyi 842 ve üzeri olan olgularda hastalık (Pankreas R2 düzeyi ≥ 100) görülme riski 6.346 kat fazladır diyebiliriz. Ferritin için ODDS oranı 6.346 (%95 CI: 1.183-34.042)'dir (Tablo 9) (Şekil 18).

Tablo 9: Pankreas R2 ile Ferritin (Kesme Değeri 842) İlişkisi

		Ferritin				P
		< 842		≥ 842		
		n	%	n	%	
Pankreas R2	< 100	15	53,6	13	46,4	0,021*
	≥ 100	2	15,4	11	84,6	

Pearson Ki-kare Test * $p < 0.05$



Şekil 18: Pankreas R2 ile Ferritin (Kesme Değeri 842) İlişkisi

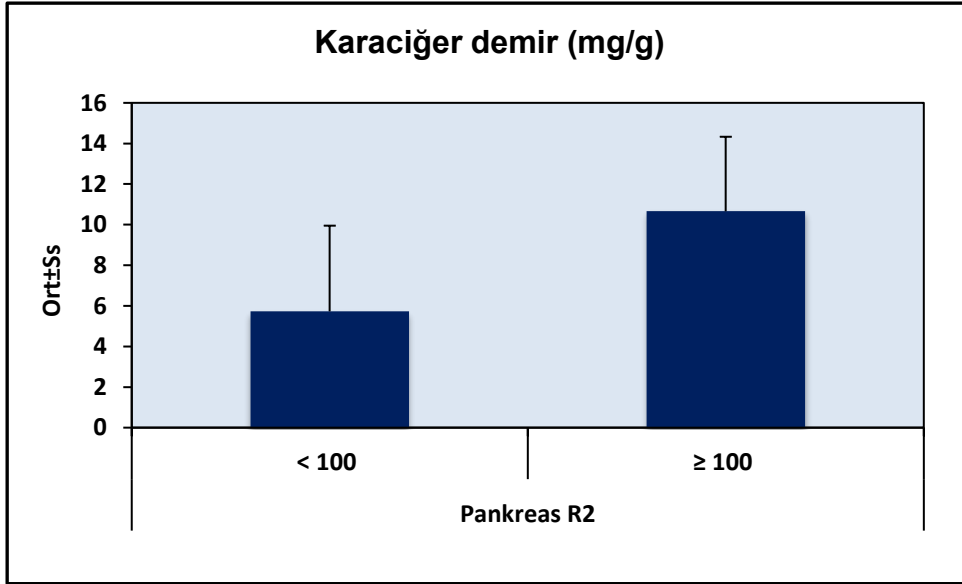
Pankreas R2 ölçümünün 30 kesme düzeyine göre karaciğer demir ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Pankreas R2 ölçümünün 100 kesme düzeyine göre karaciğer demir ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.001$; $p < 0.01$); Pankreas R2 ölçümü 100 ve üzerinde olan olguların karaciğer demir ölçümleri daha yüksektir (Tablo 10) (Şekil 19).

Tablo 10: Pankreas R2 Düzeyine Göre Karaciğer Demir Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Karaciğer demir (mg/g)		
		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	P
Pankreas R2	< 30 (n=14)	0,9-14,7 (3,3)	5,58±4,73	0,065
	≥ 30 (n=27)	1,7-16,7 (9,3)	8,18±4,41	
Pankreas R2	< 100 (n=28)	0,9-14,7 (4,2)	5,73±4,22	0,001**
	≥ 100 (n=13)	2,3-16,7 (11,7)	10,66±3,67	

Mann Whitney U Test **p<0.01



Şekil 19: Pankreas R2 ölçümünün 100 kesme düzeyine göre karaciğer demir ölçümleri dağılımı

Pankreas R2 Düzeyine (100) Göre Karaciğer Demir Ölçümü İçin Cut Off Noktası Belirleme

Bu anlamlılıktan yola çıkarak karaciğer demir ölçümü için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Pankreas R2 düzeyine (100) göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

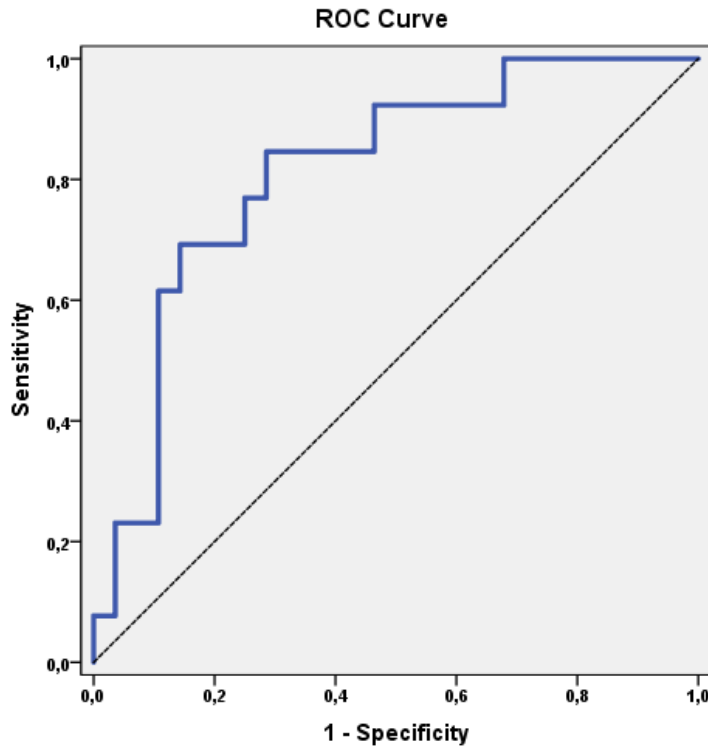
Pankreas R2 düzeyine göre Karaciğer demir ölçümü için cut off noktası 8.96 ve üzeri olarak saptanmıştır. Karaciğer demir ölçümünün 8.96 kesme değeri için; duyarlılık %84.62,

özgüllük %71.43, pozitif kestirim değeri 57.89, negatif kestirim değeri 90.91 ve doğruluk 75.61'dir(Tablo 11).

Tablo 11: Pankreas R2 Düzeyine (100) Göre Karaciğer Demir Ölçümü İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

Diagnostic Scan			ROC Curve			
Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive	Negative	95% Confidence Interval	P
			Predictive Value	Predictive Value		
Karaciğer demir $\geq 8,96$	84,62	71,43	57,89	90,91	0,813	0,675-0,951 0,001**

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %81.3 standart hatası %7.0 olarak saptanmıştır (Şekil 20).



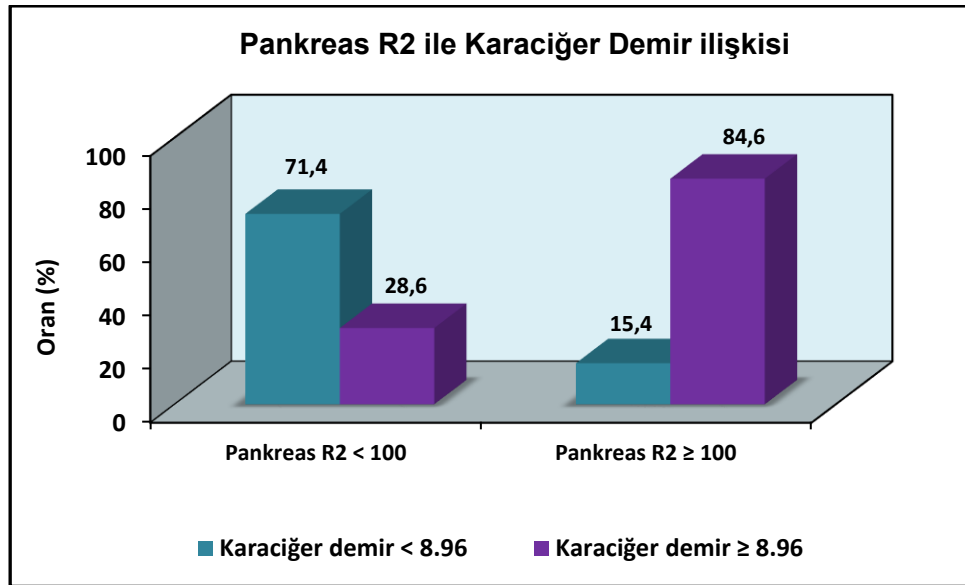
Şekil 20: Pankreas R2 düzeyine göre Karaciğer Demir ölçümü ilişkin ROC eğrisi

Pankreas R2 ile Karaciğer demir düzeyinin 8.96 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Karaciğer demir düzeyi 8.96 ve üzeri olan olgularda hastalık (Pankreas R2 düzeyi ≥ 100) görülme riski 13.75 kat fazladır diyebiliriz. Karaciğer demir için ODDS oranı 13.750 (%95 CI: 2.474-76.426)'dir(Tablo 12) (Şekil 21).

Tablo 12: Pankreas R2 ile Karaciğer Demir (Kesme Değeri 8,96) İlişkisi

		Karaciğer demir				P
		< 8.96		≥ 8.96		
		n	%	N	%	
Pankreas R2	< 100	20	71,4	8	28,6	0,001**
	≥ 100	2	15,4	11	84,6	

Pearson Ki-kare Test **** $p<0.01$**



Şekil 21: Pankreas R2 ile Karaciğer Demir (Kesme Değeri 8.96) İlişkisi

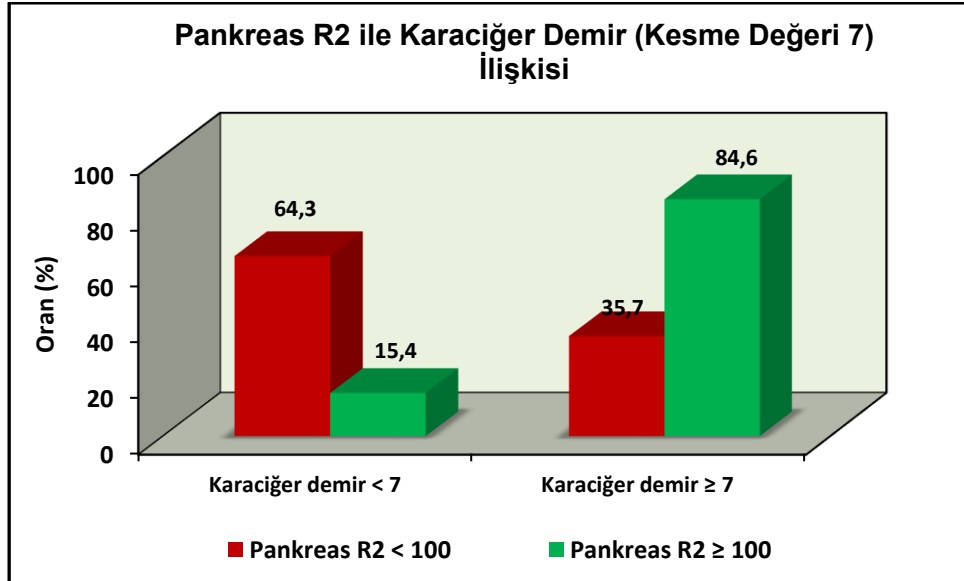
Pankreas R2 düzeyine göre Karaciğer demir ölçümü için cut off noktası 7 ve üzeri olarak alındığında; duyarlılık %84.62, özgüllük %64.29, pozitif kestirim değeri 52.38, negatif kestirim değeri 90.00 ve doğruluk 70.73 olarak bulunmuştur(Tablo 13)(Şekil 20).

Tablo 13: Pankreas R2 (100) ile Karaciğer Demir (Kesme Değeri 7) İlişkisi

		Karaciğer demir				P
		< 7		≥ 7		
		n	%	n	%	
Pankreas R2	< 100	18	64,3	10	35,7	0,004**
	≥ 100	2	15,4	11	84,6	

Pearson Ki-kare Test ** $p < 0.01$

Pankreas R2 ile Karaciğer demir düzeyinin 7 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.004$; $p < 0.01$). Karaciğer demir düzeyi 7 ve üzeri olan olgularda hastalık (Pankreas R2 düzeyi ≥ 100) görülme riski 9.9 kat fazladır diyebiliriz. Karaciğer demir için ODDS oranı 9.900 (%95 CI: 1.821-53.834)'dir.



Şekil 22: Pankreas R2 ile Karaciğer Demir (Kesme Değeri 7) İlişkisi

Diyabet ile Ferritin ve Karaciğer demir cut off düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Diyabet Varlığına Göre Ferritin ve Karaciğer Demir Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		Diyabet		P
		Var (n=9)	Yok (n=32)	
Ferritin	< 842	5 (55,6)	12 (37,5)	0,450
	≥ 842	4 (44,4)	20 (62,5)	
Karaciğer demir (mg/g)	< 8.96	6 (66,7)	16 (50,0)	0,466
	≥ 8.96	3 (33,3)	16 (50,0)	
Karaciğer demir (mg/g)	< 7	5 (55,6)	15 (46,9)	0,719
	≥ 7	4 (44,4)	17 (53,1)	

Fisher's Exact Test

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

Korelasyon katsayısının (r) değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılır:(66)

0 - 0,25	Çok zayıf
0,26 - 0,49	zayıf
0,50 - 0,69	orta
0,70 - 0,89	iyi
0,90 - 1,00	çok iyi

5. TARTIŞMA

Normal şartlar altında demirin alınması, depolanması, dağıtılması ve tekrar kullanımının sağlanması, demir metabolik yolları ile kontrol edilir. Kırmızı kan hücrelerinde Hb üretimi için demir kullanımı, inefektif kırmızı kan hücrelerindeki demirin geri dönüştürülmesi, karaciğer ve dalaktaki demirin depolanması, ve demirin tüm hücre ve dokulara transferrin ile taşınmasında genetik, diyet, farmakogenik, iyatrojenik vb. gibi birçok faktör etki eder. (67).

Vücudun aşırı demir yükü veya lokalize aşırı demir, ölümcül hasara veya organ disfonksiyonuna yol açabilir. Çocuklarda demir zehirlenmesinde ve β -TM hastalarında konjestif kalp yetmezliği, demir toksisitesine bağlı mortaliteye verilebilecek iki örnektir. Kardiyomiyopatiye ek olarak, β -TM tanılı hastalarda aşırı demir yükü karaciğer sirozu, diabetes mellitus, hipopituitarizm, hipotiroidizm, artropatilere neden olabilir (67). Aşırı demir yükü, organlardaki demir dağılımı ve birikiminde birçok faktör etkilidir. İdiopatik hemokromatozis ve talasemi intermedia'da barsaklardan emilen ve eksojen alınan aşırı demir, çoğunlukla karaciğerde olmakla birlikte -ama kalpte değil- organlarda aşırı demir birikimi ile sonuçlanır (67). **Benzer** şekilde, β -TM hastalarına göre daha düşük oranda transfüzyon uygulanan talasemi intermedia ve orak hücreli anemi hastalarında karaciğerde demir artışı görülmekle birlikte, aşırı kardiyak demir yüklenmesi gözlenmemiştir . Aşırı demir yükü toksisitesine bağlı kardiyomiyopatiler, gençlerde çok sık görülmez. Fakat çoğu durumda, vücuttaki fazla demir, karaciğeri takiben kalpte birikmektedir. Bununla birlikte, hipofiz bezi ve pankreas gibi diğer organlar (ve karaciğerde veya kalpte gözlemlenenlere kıyasla aşırı dozda demirden etkilenen pek çok hastada) yaşamın erken dönemlerinde demir toksisitesinden etkilenebilir (67). Tutulan organların değişkenliğinde önemli bir rol, transferrin ve transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) tarafından oynanmaktadır. Çoğu aşırı demir yüklü β -TM hastalarında ve diğer düzenli olarak transfüze edilen hastalarda, transferrin saturasyonu %100'ü aşar ve transferrin aracılı demir alımından bağımsız olarak, plazmadaki transferrine bağlı olmayan demir (NTBI), dokulara ve organlara kontrolsüz bir şekilde dağılabilir. Aşırı demir birikmesi organlarda değişken seviyelerde demir birikimine ve zararlı reaktif oksijen türlerinin oluşması gibi artan toksisiteye neden olabilir (67)

Fazla demirin farklı organlardaki değişken dağılımı β -TM hastalarına has değildir. Demirin anormal dağılımı, hemopoetik dokular yerine makrofajlar tarafından demirin kısmen retiküloendotelial sisteme yönlendirildiği kronik anemi hastalıklarında da görülebilir.

Splenektomiden sonra da demirin değişken dağılımı görülmesi beklenir; dalağın yani demir depolama kapasitesi olarak ikinci sıradaki organın, çıkarılması β -TM hastalarında diğer organların demir yükünde artışa ve sapmaya neden olur. (67)

Yapılan çalışmalar, β -TM hastalarda uygulanan Deferipron / DFO kombinasyonu gibi spesifik şelasyon protokollerinin, MRG T2* ile tespit edilerek en azından kardiyak ve karaciğer demir yükünü normal seviyelere düşürebileceğini göstermektedir (68). β -TM hastalarında normal demir depo seviyelerinin erken zamanda normal düzeye çekilmesiyle, aşırı demir yükü toksisitesinden kaynaklanan organ hasarına sekonder yüksek mortalite ve morbidite seviyelerini azaltabileceği öngörülmektedir. Fazla demirin kalpten atılmasında etkili olduğu düşünölen Deferipron tedavisini takiben β -TM hastalarda artmış sağkalım gözlenmiştir (67). Endokrin fonksiyonlar da, DFP/ DFO kombinasyonu kullanılarak düzeltilebilmiştir β -TM hastalarındaki tüm organlardan fazla demirin tamamen atılmasının, demir yükü toksisitesine bağlı hasarın tamamen normale dönmesine yol açıp açmayacağının gösterilmesi konusunda araştırmalar sürmektedir. (67)(68)).

Karaciğer demir ve serum ferritin düzeyleri, talasemi hastalarında kardiyak, pankreatik, splenik ve toplam vücut demir yükünün hesaplanmasında yanıtıcıdır: MRG T2* ile tanımlanan fazla depo demirinin heterojen dağılımını etkileyen faktörler farklı serum ferritin seviyeleri, eritrosit süspansiyonu transfüzyon sıklığı ve şelasyon tedavisi protokolleridir.

Tranfözyona bağımlı talasemi hastalarında demir birikimi sonucu organ hasarı gelişebilir. Aşırı demir birikimi kalp yetmezliğine, karaciğerde siroza,ve endokrin organlarda hormonal disfonksiyona yol açar.Organlardaki demir birikimi non invaziv olarak MRG ile ölçölmektedir.(4)Kalp ve pankreas demir yükünün genel olarak karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritini ile ilişkisi olmadığı düşünölmektedir (67), (69). Ancak bizim çalışmamızda pankreas R2* ve T2* değerleri karaciğer demir konsantrasyonu ile ilişkili saptanmıştır. Hastalarımızda olduğu gibi kalpte demir yükünün fazla olmadığı düzenli takipli hastalarda pankreas demir birikiminin karaciğer demir birikimi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Pankreas demir yükü ölçömleri; hepatik, pankreatik ve kardiyak demir yükü ile pancreas demir yükü arasındaki ilişki ve transfözyona bağlı talasemide (TDT) diyabetin gelişimini pre-klinik dönemde saptamak için gereklidir.

Bu yüzden bu çalışmada, MRG R2* ve T2* sonuçlarına dayanarak TDT hastaları arasında pankreatik demir yükünün varlığını değerlendirmek ve aynı zamanda açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, fruktozamin, Homa-IR, C-peptid, ferritin, karaciğer, kardiyak MRG R2* sonuçları ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya yaşları 11 ile 45 arasında değişen, ortalama 29.9±9,9 (medyan 29) yaşında olan kırk bir TDT hastası dahil edildi.Hastaların sadece 5'i 18 yaş altındaydı. Pankreatik, karaciğer, kardiyak MRG'ler Radyoloji Anabilim Dalında 1.5 Tesla Philips MRG makinesi kullanılarak yapıldı.Literatürde 129(70) ve 120 (71) sağlıklı kişide pankreas T2* ve R2* ölçülerek sonuçlar aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.

Pankreatik MRG R2* sonuçları;

<30 Hz ise normal,

30-100 Hz ise zayıf ve

>100 Hz ise orta-şiddetli pankreatik siderozis olarak kabul edildi. (72)

Pankreatik MRG T2* sonuçları literatürde belirtildiği gibi

>26 ms ise normal,

<10 ms ise, aşırı demir yükünü gösteriyordu(71).

Çalışmamızda pankreas demir birikiminin bozulmuş glikoz intoleransı ve diyabete yol açabileceği düşünülerek pankreas MRG R2* sonuçları ile AKŞ, insülin, fruktozamin, Homa-IR, C-peptid, ferritin, kardiyak MRG R2* değerleri arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman's korelasyonu, Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Hastalarımızın 9'unda (%22) klinik diyabet vardı. Bunun dışında % 48.8 inde osteoporoz, %29.3'ünde hipogonadotropik hipogonadizm,%14.6'sında boy kısalığı gibi endokrin komplikasyonlar mevcuttu. Literatürde tranfüzyona bağımlı talasemi hastalarında aşırı demir yüküne bağlı olarak;%40.5 hipogonadotropik hipogonadizm,%30.8 boy kısalığı, osteoporoz %9.9 bozulmuş glikoz intoleransı ve diyabet gibi endokrin komplikasyonların görüldüğü bildirilmiştir(41).Hastalarda 20 li yaşlara kadar gelişme geriliği ve puberte gecikmesi,daha ileri yaşlarda insülin rezistansı ve diyabet daha ön plandadır.Osteopeni ve osteoporozun sık ve tüm hastaları etkilediği bildirilmiştir.(22-pignati90).Hastalarımızın %

87.8'i (n:36) 18 yaş üstünde olduğundan glikoz metabolizması bozukluklarının ve diyabetin daha sık görülmesi beklenir.

Pankreas demir yükü MR ile değerlendirildiğinde; 14 hastada normal pankreatik MRG R2* (%34,1), 19 hastada normal pankreatik MRG T2* (%46.3) saptandı. Pankreas demir yükünü değerlendirmesinde T2* ve R2*'ın benzer olduğu görüldü. Literatürde T2'nin yaş ve cinsiyetle ilgisiz olduğu ve R2'nin yaşa bağlı yağ dejenerasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.(29 2011) Hastaların %31.7'sinde (n:13) pankreasta belirgin demir yükü olduğu (pankreas R2* değerinin >100Hz ve T2* değerinin<10ms) görüldü. Pankreasta belirgin demir yükü olan hastaların sadece 1'i 18 yaş altındaydı.

Pankreas T2* ve R2* bulguları ile ferritin, açlık kan şekeri, insülin, C-peptid düzeyi, fruktozamin, Homa-IR, ve arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05).

Karaciğer ve pankreas MRG T2* ve R2* bulguları arasında anlamlı korelasyon vardı (p<0.01). Kardiyak R2*, Pankreas T2* ve Pankreas R2* ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p>0.05).

Kayda değer pankreatik aşırı demir yüküne sahip 13 hastanın 1'inde orta ve 2'sinde şiddetli kardiyak sideroz vardı, ve ciddi karaciğer demir yükü yoktu. Bu, şelasyon tedavisinin önce karaciğere, daha sonra kalp ve nihayetinde pankreatik demir yüküne yönlendiğini ve vücut demir yükünü değerlendirmede pankreas MR'nin önemini ortaya koymaktadır.

Pankreatik ve kardiyak MRG R2* arasında korelasyonun olmaması, pankreatik demir yükünün, kardiyak demir yükünün iyi bir göstergesi olduğunu gösteren çalışmalarla tezatır. Aşağıda ilgili yayınlar tartışılmıştır. Bunun nedeni, hastalarımızın kardiyak MR ile takip edilmesi ve kalpte demir tespit edilen hastaların yoğun şelasyon programlarına alınması olabilir.

Ayrıca, daha önce yürütülen çalışmalarda, pankreatik R2*'nin glikoz disregülasyonuna karşı duyarlı olabileceği bildirilmesine karşın, çoğu hastada halen patolojik klinik belirti olmayabilir ve normal kan glikoz seviyeleri saptanabilir. Bu da prelinik demir yükünün varlığına işaret eder. Pankreatik MRG R2*, pankreatik demir birikimini daha erken bir aşamada tespit edebilir. Bizim hastalarımızda karaciğerde aşırı demir yükünün olmaması, yüksek pankreatik aşırı demir yüküne rağmen görece daha az glikoz metabolizması bozukluğu saptanmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda pankreas R2* ile ölçülen demir yükü 30 ve 100 kesme değeri olarak alındığında; karaciğer demir konsantrasyonu(LIC) ROC eğrisi değeri 8.96 saptanmıştır. Yani

karaciğerde LIC değeri 8.96 mg/kg/gün üzerinde ise pankreas demir yükü anlamlı olarak artmaktadır ($R2^* > 30$ Hz veya > 100 Hz) ($p=0.001$; $p<0.01$). Karaciğer demir için ODDS oranı 13.750 (%95 CI: 2.474-76.426)'dir. Yani karaciğer demir düzeyi 8.96 mg/kg/gün ve üzeri olan olgularda hastalık (Pankreas $R2^*$ düzeyi ≥ 100 Hz) görülme riski 13.75 kat fazladır diyebiliriz. (Tablo 12) (Şekil 19).

Çalışmamızda karaciğer demir yükünün 7 mg/kg/gün kuru ağırlık 'ın üzerinde olduğu talasemi hastalarında pancreas tutulumu oranlarının arttığı saptanmıştır. Pankreas $R2^*$ ile karaciğer demir yükünün 7 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.004$; $p<0.01$). Karaciğer demir düzeyi 7 ve üzeri olan olgularda hastalık (Pankreas $R2^*$ düzeyi ≥ 100) görülme riski 9.9 kat fazladır diyebiliriz. (Karaciğer demir için ODDS oranı 9.900 (%95 CI: 1.821-53.834)'dir). Transfüzyona bağımlı Talasemi (TM) hastalarında pankreatik demir ve glikoz disregülasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır.

Noetzli ve arkadaşlarının 2011 yılındaki çalışmasının temel amacı, prelinik(kliniğe henüz yansımayan) glikoz disregülasyonunun göstergelerini belirlemek üzere talasemi majörde pankreas demiri ve pankreas fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu çalışmada Pankreas $R2^*$ 'nin glikoz disregülasyonunun en güçlü genel belirleyicisi olduğu düşünülmüştür. Kardiyak $R2^*$ değerinin glikoz regülasyonu için daha spesifik olduğunu, çünkü uzun süreli pankreatik demir artışını işaret ettiğini, ancak kardiyak $R2^*$ 'in daha hafif glikoz disregülasyonuna duyarsız olduğunu belirtmektedir.(73). Çalışmamızda kardiyak ve pankreas $R2^*$ değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Şelasyon terapisi genellikle kardiyak demir mevcut olduğunda yoğunlaştığı için, kardiyak demir yükü yüksek olan hastalarda ayrıca diabet açısından hasta tedavisini değiştirmesi pek olası değildir. Pankreas $R2^*$, hastalık spektrumunda aslında çok daha erken anormaldir; pankreas demir birikimi olan hastaların üçte birinde normal glukoz dengesi vardır. (73) Bu, klinisyenlerin klinik olarak hastalığın ortaya çıkmasından önce tedaviyi değiştirebileceği/yoğunlaştırabileceği anlamına gelir. Bu durum, $T2^* < 10$ ms (74) olan birçok hastada gözlenen normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna tamamen benzer bulgulara sahiptir; çoğu klinisyen ejeksiyon fraksiyonu tamamen normal olsa bile, 6 ms'lik kardiyak $T2^*$ değerinde şelasyonu yoğunlaştırır. Bu yüzden saptanabilir kalp demirinin yokluğunda, glikoz düzensizliğinin primer önlenmesi için artan pankreas $R2^*$ 'ye dayanarak şelasyon tedavisi artırılmalı mı sorusu gündeme gelir. Bazı çalışmalarda talasemi, hemokromatoz ve metabolik sendrom hastalarında demir atıcı tedavileri takiben glikoz metabolizmasının iyileştiği belgelenmiştir (75)(76).

Bununla birlikte, MRG bulgularına yanıtın, OGTT anormalliklerini beklemekten çok daha önemli olduğunu, çünkü bozulmuş glikoz intoleransı (IGT)'nin beta hücre fonksiyonunun % 50 kaybı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir(73). Kardiyak disfonksiyondan farklı olarak, beta hücresi hasarı %100 geri çevrilebilir değildir. İnsülin duyarlılığı ve öglisemi yoğun şelasyon tedavisi ile sağlansa bile yanıt genellikle tam olarak sağlanamaz ve hastalar yaşlandıkça diyabete karşı savunmasız hale gelirler. Noetzli çalışmamızın sonucuna dayanarak, klinik diyabet gelişmeden, MRG ile pankreas demir yükünün arttığı saptandığında, şelasyon tedavisinin yoğunlaştırılmasını öneriyoruz. Çünkü yayınlanan çalışmalarda kan alan Talasemi hastalarında aşikar diyabet ortalama % 8,5 olarak bilinmekteyken OGTT ile DM veya bozulmuş glikoz intoleransı olanların oranı %39 olarak bildirilmiştir, bu da hastalığın prevalansının hastalar ve doktorları tarafından yeterince önemsenmediğini düşündürmektedir(73). Yaş ve VKİ hala çok değişkenli analizde glikoz düzensizliğine katkıda bulunmaktadır. Bozulmuş insülin salınımı ve insülin duyarlılığı normal popülasyonda Tip II diyabete benzer şekilde, talasemi majör de diyabete katkıda bulunur (77).

Kalp ve karaciğer demirinin MRG taraması, talasemi merkezlerinde hızla standart haline gelmektedir. Pankreas R2*, muayene zamanı veya maliyetinde önemli bir artış olmadan aynı görüntüleme oturumu sırasında ölçülebilir. Pankreas R2*'nin, yağlı bez infiltrasyonuna sahip hastalarda ölçülmesi zor olabilir ve karaciğer veya kardiyak R2*'ye göre daha büyük bir değişkenliği vardır (78); kardiyak riskini hepatik demir ölçümlerinden daha iyi gösterdiği ve diğer endokrin bezler için de risk taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. Yayınlanmış talasemi kılavuzları yıllık standart sağlık bakımı olarak OGTT'yi önermektedir (73). Ancak bizim çalışmamızda hastalarımızda kalp demir birikimi ile pankreas ve hipofiz demir birikimi açısından korelasyon saptanmamıştır. Bunun nedeninin kalp demir yükünün hastalarımızda çok yüksek olmaması diye düşünmekteyiz.

Karaciğer demiri için rutin MRG değerlendirmesine tabi tutulan hastalarda elde edilen pankreas R2* ölçümlerindeki eğilimlerle birleştirilen yıllık açlık glukozu / ölçümlerinin, OGTT'ye olan ihtiyacı büyük ölçüde azaltabileceğini ve ileride glikoz düzensizliği riski yüksek olan hastaların tespit edilebileceği düşünülmektedir (73).

Noetzli ve ark nın bu kesitsel çalışması glikoz disregülasyonu riskleri hakkında bilgi verirken; hepatik, pankreatik ve kardiyak demir yükünün talasemi majörde diyabetin evrimini ileriye dönük olarak nasıl modüle ettiğini anlamak için uzun süreli çalışmalar gereklidir. Ne yazık ki, diyabetin karmaşık patofizyolojisi göz önüne alındığında, bu çalışmalar, pankreas R2* ölçümlerinin prospektif riskini yeterince doğru bir şekilde tahmin etmek için uzun yıllar

boyunca veri toplayan büyük ağlar gerektirecektir(73). Bu çalışmada pankreatik beta hücre fonksiyonu en yakın pankreas demir (R2*) ile korele iken, insülin direnci somatik demir dengesi (serum ferritin, LIC) ile daha güçlü ilişkiliydi. Ancak bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmamıştır. Glukoz disregülasyonu, saptanabilir kardiyak demiri olan hastalarda daha çok oluşabilir. Açlık glikoz ve insülin seviyeleri, glikoz düzensizliği için uygun tarama araçlarıdır ve MRG bulguları da tamamlayıcıdır.(73) Takiplerde pankreatik, hepatik veya kardiyak demir yüküne göre şelasyon tedavisinin planlanması, DM'nin primer önlenmesi için sağduyulu bir durumdur, ancak bu konunun açıklığa kavuşturulması için prospektif çalışmalara gerek vardır.

TDT hastalarında DM gelişimini kliniğe yansımadan önce farkederek şelasyon rejimini yoğunlaştırmak ve böylece geri dönüşümsüz hasarı engellemek için farklı çalışmalar yayınlanmıştır. Kosaryan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada B-TM'li hastalarda pankreas siderozisinin DM için bir risk faktörü olup olmadığını ele alınmış, anormal glukoz metabolizmasının öngörülmesi için pankreasın T2* ağırlıklı MRG değeri için 5.6 ms'lik bir cutoff değeri belirlenmiştir. (72) Çalışmada B-TM hastalarının takibinde bu cut off değerinin diyabetin erken saptanmasında yararlı olabileceği, pankreasta demir birikiminin çocuklukta başladığı ve T2 ağırlıklı MRG'nin açık DM'nin gelişimini önlemeye yardımcı olabileceğine işaret edilmiştir (73).

Ayrıca Kolnagou ve arkadaşları serum ferritin ve hatta hepatik demirin (mg / g / kuru ağırlık) vücuttaki demir depolarının mükemmel göstergeleri olmadığını göstermiştir. MRG gevşeme sürelerini kullanarak (relaxation times T2) karaciğer, kalp, dalak ve pankreasta demir dağılımını değerlendirdiler. Demir yükünün çeşitli organlar arasında heterojen olarak dağıldığı ve demir şelasyon tedavisi, organ fonksiyonu ve genetik, diyet, farmakolojik ve diğer faktörlerle ilişkili olduğu sonucuna vardılar (67).

Literatürde glukoz intoleransı ve DM'nin gelişiminde pankreas demir yükünün rolünü ele alan prospektif bir çalışmaya rastlanmadı.

MR görüntüleme görülen demir dağılımı şekli, aşırı demir yükü mekanizmaları ile ilgilidir: sadece transfüzyonel aşırı demir yükünde, fagosite edilen eritrosit hücrelerinden elde edilen demir, karaciğer, dalak ve kemik iliğinin retikuloendotelyal hücrelerinde birikir ve doyumluğa ulaştıktan sonra karaciğer, pankreas, miyokardiyum ve endokrin bezlerinin parenkimal hücrelerinde yeniden dağılır (69). Ferritin ve hemosiderin gibi hücre içi yüksek moleküllü demir kompleksleri biçimindeki demir birikimi, bağlanmış su protonlarının yok edilmesini tetikler, ki bu da aşırı yüklü demir dokusunun R2 relaksasyonunun artmasına yol

açarken, sitoplazmada yüksek derecede toksik labil demir bulunur; R2'ye önemli bir katkısı yoktur (69). Talasemide demir yüklenmesi çoklu yollardan meydana gelir: yaşlanan doğal ve transfüze kırmızı kan hücrelerinin kapsamlı tahribatı, doku hipoksisine bağlı artan intestinal demir emilimi, kusurlu eritroid öncüllerinin apoptozu ve periferik hemoliz (38). Talasemi majörlü hastalarda R2 relaksasyon oranlarında ve karaciğer, dalak, kemik iliği, pankreas ve miyokardın T2 hipointensitesinde artış, öngörülebilir bir demir dağılımı paterni olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmalarda, hepatik ve kemik iliği sinyal yoğunluğu oranları veya T2 değerleri veya dalak ve hepatik sinyal yoğunluğu oranları arasında önemli korelasyon bulunmamıştır.

Halen, miyokardın R2* hesaplaması kardiyak aşırı demir yükünün tahmini için yaygın olarak kullanılmaktadır; bu yöntem nefes alma ve hareket artefaktları açısından güçlüdür ve yüksek kaliteli görüntüler ve tekrarlanabilir ölçümler sağlayabilir. Öte yandan, SE sekanslarını kullanan R2 hesaplamaları, akciğerlerden kaynaklanan duyarlılık artefaktlarından daha az etkilenir (R2* ile karşılaştırıldığında, özellikle serbest sol ventrikül duvarı, ve kapiler geometri ve oksijenasyondaki varyasyonlar). R2*, hafif siderozun saptanmasında daha duyarlı olmasına rağmen; R2, dokularda yüksek demir konsantrasyonunun tahmini ve takibi için kullanılmaktadır(79).

Karaciğer ve miyokardın T2 * ölçümlerini uygulayan Papakonstantinou ve arkadaşları hepatik siderozisin miyokardiyal siderozusu öngöremediğini belirtmektedir. Ancak miyokardiyal siderosis göstergesi olan tüm hastaların hem karaciğer hem de kemik iliği siderozisi olduğu, normal miyokardiyal R2 değerleri olan hastaların hiçbirinde normal karaciğer veya kemik iliği R2 değerlerinin olmadığı bildirilmektedir (80).

Demir birikimi, talasemili hastaların abdominal MR görüntüleme çalışmalarında sıklıkla pankreasta da görülmekte ve bununla birlikte, pankreatik parankim nadir olmayan bir şekilde, azalmış R2 değerlerini ve pankreasın yağ dejenerasyonuna atfedilen T1- ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensiteyi gösterebilir (81) (82); Papakonstantinou ve arkadaşlarının çalışmasında Pankreatik R2* değerleri diğer dokuların R2* değerleri ile korelasyon göstermedi; bununla birlikte, pankreatik R2 sadece demir birikimi ile değil, aynı zamanda önemli yağ değişiminden de etkilenir. Bizim çalışmamızda karaciğer ve pankreas tutulumu korelasyon göstermiştir (69).

Çeşitli dokular arasındaki demir birikmesinin tek tip olmayışı, demir birikme ve şelasyon ile ilgili mekanizmaların çeşitliliğini yansıtmaktadır; MRG, katı organlarda, miyokard, hipofiz ve kemik iliğindeki demir birikimini görselleştirebilen tek invaziv olmayan

yöntemdir. Bu bilgi talasemi ve diğer diseritropoetik koşullarda demir metabolizması hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir, ve hastaların takibine ve çeşitli şelasyon rejimlerinin ve şemalarının değerlendirilmesine hizmet edebilir.

Brezilyada yapılan bir çalışmada talasemi hastalarında pankreasta demirin kalpten önce erken dönemde biriktiği bildirilmiştir. Kalp ile pankreas demir birikimi ilişkisi nispeten düşük kalmaktadır(83). De Asis ve arkadaşlarının çalışmasında kardiyak demirin tahmin edilmesinde, pankreas R2* değeri ferritin veya Karaciğer Demir Konsantrasyonundan kısmen daha iyi sonuç vermiştir. Bu çalışmada diyabetin genel prevalansı, önceki çalışmalara benzer şekilde yaklaşık %10 idi (84)(85)(86). Bununla birlikte, prevalans yaşamın ikinci ve üçüncü on yıllarında keskin bir şekilde artmakta, 40 yaşında %70'e yaklaşmaktadır.(83). Bizim çalışmamızda ortalama diabet prevalansı %22 saptanmış olup yaş ortalaması 30'dur. Bu veriler, talasemi majör hastalarının tedavilerle uzun ömürlü olması, diyabet ve aşırı demir yükünün potansiyel olarak sinerjistik kardiyovasküler toksisitesi göz önüne alındığında endişe vericidir.

Demir birikimine bağlı diyabet, yoğun şelasyonla kısmen tersine çevrilebildiğinden (87), genç hastalarda glikoz bozukluklarının erken tespiti ve düzeltilmesi, yetişkinlikte aşikar diyabet gelişimini önleyebilir.

De asis ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada karaciğer T2* gevşeme (relaksasyon) zamanı ile pankreatik demir arasında ilişki bulunamamıştır. Papakonstantinou ve arkadaşlarının çalışma sonuçları da benzer olarak görülmektedir (84). Ancak bizim çalışmamızda karaciğer T2*, karaciğer R2* ve karaciğer demiri ile pankreas T2* ve R2* değerleri ilişkili bulunmuştur. Literatürde de karaciğer demir birikimi hem miyokardiyal hem de pankreatik hemosiderozun zayıf bir göstergesi olarak kabul edilmiştir(84). Bu, organlara özel demir alma ve bırakma mekanizmaları, transferrin reseptörlerinin heterojen dağılımı ve farklı demir transport kinetiği ile açıklanabilir (88). Bu nedenle, tek bir karaciğer demir ölçümü, kalp ya da endokrin yetmezliğini tahmin etmek için kullanılmaz.

Pankreas ve kalp demiri arasında karşılıklı olarak daha güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir; bazıları bu gözlemi her iki organda da L-tipi kalsiyum kanallarının varlığına bağlamıştır(83). Aslında, Au ve arkadaşlarının 72 talasemik hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, kardiyak T2* değeri, pankreas R2* değerinden daha iyi bir diyabet göstergesi olduğu bildirilmiştir. (89). Bu sonuç için birkaç olası sebep vardır. En olası açıklama, pankreatik demirin toksisitesinin uzun süren yüksek demir düzeyleri ile ilişkili olmasıdır.

Kısaca pankreas demir birikimi daha kronik bir olaydır. Ölçümler kalp MR'ına göre daha heterojendir. Bu nedenle literatürde kalp ve pankreas MR arasındaki ilişki farklı olarak bildirilmiştir.(83). Bizim çalışmamızda pankreas demir birikimi ile kalp demir birikimi arasında korelasyon saptanmadı.

Pankreatik demir yükü yaşla birlikte artar, fakat aynı zamanda hücre ölümüne ve ardından pankreasın yağ transformasyonuna yol açar. Bazı çalışmalar duyarlılık artefaktını düzeltmek için pankreas T2 ölçümlerini kullanmışlardır, fakat yağ, T2 bozulma sinyaline (decay signal) önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (90). T2* tekniği ile yağın pankreatik sinyale olan etkisi, aşırı demir yüklü hastalarda depolanmış demirin güçlü paramanyetik etkisine kıyasla minimize edilir. Pankreas R2* ve pankreas sinyal yoğunluğu oranı (bir gradient eko sekansı için) birbirleriyle yakından ilişkiliydi. Böylece, kendi kendini kalibre ettikten sonra, kişi, daha hızlı ve daha kolay elde edilen sinyal yoğunluğu oranı ölçümlerini kullanabilir.(35)

Noetzli ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan çalışmasının temel amacı, pankreatik R2* takibinin kardiyak R2* ölçüm sonuçlarına ek bilgi sunup sunmadığını belirlemektir. Her iki organın da NTBI (Transferrine Bağlı Olmayan Demir) aldığını farz edersek, pankreatik ve kardiyak R2* arasında bir ilişki ortaya çıkabilir. TM (talasemi major) hastalarında nispeten yüksek korelasyon, her iki dokuda da dereceli bir yanıt olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmada 43 hastada kalp ve pankreatik demirin diferansiyel değişikliklerinde orantı saptanmıştır, bu da demirinin yükleme ve boşaltma kinetiklerinin karaciğer ve kalbe benzer olduğunu düşündürmektedir. Daha da önemlisi, pankreasın kalpten daha erken demir yüklendiği görülmektedir. İlgili kaynakta bu durumun yetersiz şelasyon rejimlerinin erken bir işaretçisi olduğu ve müdahale için daha geniş bir süre sağlayacağı şeklinde yorumlanmıştır.(91)

Bu gözlemlere dayanarak, hem kardiyak T2* hem de karaciğer demir sonuçları mevcut olduğunda bile pankreatik demir ölçümleri önemli bir veri sağlayabilir. Kardiyak demir yükünü azaltmak yavaş ve zor bir işlemdir. Kardiyak T2* değeri normal olan bir hastada pankreatik R2* değerinde yükselme görülmesi halinde, kardiyak demirin ortaya çıkmasını beklemek yerine, demir şelasyonunu kardiyak demir birikimini önleyecek şekilde değiştirmek akıllıca olabilir.

Buna karşılık, hepatik demir klirensi yıllık 3mg/g'ı aşan 16 hastanın 7'si pozitif kardiyak demir dengesinde kalmıştır. Bu nedenle, kardiyak R2* birbirini izleyen

muayenelerde nispeten değişmediğinde, pankreatik R2* azalması daha efektif kardiyak-avantajlı bir şelasyon rejimi gereksinimini ortaya koyar(91)

Pankreatik ve karaciğer demir arasındaki bu belirleyici ilişkinin, takipte pratik ve ekonomik sonuçları da vardır. Karaciğerin ve pankreas R2* değerinin alınması, 4 nefes tutma ile elde edilebilir ve özel bir lokalizasyon gerektirmez; tek başına karaciğer için ise tek bir nefes tutma yeterlidir. Nefesini tutamayan hastalarda, yüksek kalitede görüntüleme 5 dakikadan kısa bir sürede yapılabilir ve bu da ilkokul çağındaki çocuklarda anestezi olmadan veri toplamanın potansiyel olarak mümkün olmasını sağlar ve bu yaş grubundaki çocukların ebeveynleri için demir takibi görüntülemesini daha güvenli ve daha makul hale getirir.

Kardiyak demir birikimi, iyi transfüze edilmiş, iyi şelatlı TM hastalarında 10 yaşından önce nadirdir.

Pankreasta aşırı demir yükü de pankreas fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir. Noetzli ve arkadaşlarının 2009 da yaptığı çalışmada diyabetli olduğu bilinen 9 hastanın tümünde kardiyak ve pankreatik demir değerleri orta ila şiddetli aralığındaydı (78). Au ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışma, kardiyak R2* değerinin pankreatik disfonksiyon için pankreatik R2* değerinden daha iyi bir belirteç olduğunu ileri sürmektedir.(92)

Pankreatik demir birikmesi erken bir olaydır ve birçok hasta başlangıçta normal glukoz ölçümlerine sahiptir. Zamanla, demir aracılı oksidatif stres pankreatik disfonksiyona yol ačan apoptoz, hacim kaybı ve yaę replasmanını tetikler. (91)

Pankreatik R2* ölçümleri karaciğer veya kardiyak R2* için olan ölçümlerden daha zordur. Pankreas düzensiz bir biçime sahiptir. Splenik arter yararlı bir referans işareti olabilir ancak splenektomi yapılan hastalarda kullanılamaz. Bağırsak gazı, pankreasta R2* değerlerini yapay olarak artırabilir, fakat bu durum asla 100 Hz'den büyük olmaz. Bu, 100 Hz'in "kaydadeğer" pankreatik aşırı demir yükü için daha iyi bir cutoff değeri olmasının nedenlerinden biridir. Daha yaşlı hastalarda ve yüksek demir yükü olanlarda, zaman içinde pankreas bezi içinde demir yayılımı pankreas sınırlarını tanımlamayı zorlaştırır. Yaşlı hastalarda da, tüm pankreas üzerinde R2* miktarını değiştirebilen ciddi yağ birikimi söz konusu olabilir. Yağ ve su sinyallerini ayıran teknikler bu konunun çözümüne yardımcı olabilir ve diğer organ çalışmaları için geliştirilmektedir, ancak tüm hastalarda doğru pankreas R2* ölçümleri gerçekleştirilemez. Gözlemciler arası değişkenlik hem karaciğer hem de kalp için tanımlanana göre daha fazladır çünkü pankreas heterojenitendir, yağ infiltrasyonu

görülebilmektedir ve barsak gazından kaynaklanan artefaktlar mevcuttur. Bu ölçüm değişkenliğine rağmen, pankreas R2* değeri, kardiyak R2* değeri ile yüksek korelasyon ve kardiyak demir yüklenmesi için iyi bir öngörü sağlamakta olduğu savunulmuştur. (91) Noetzli ve arkadaşlarının 2009 da yaptığı çalışmada yapılan lojistik regresyon testi, pankreasın fazla demiri kalbe “yönlendirdiğini” öne sürmektedir. (91) Ancak, çalışma birkaç yıllık gözlemi kapsayan kesitsel bir karşılaştırmaydı. Bireysel hastalarda pankreatik ve kardiyak demir arasındaki zamansal ilişkiyi tam olarak elde etmek için prospektif olarak yıllar boyunca gözlem yapılması gerekebilir. (88)

Kosaryan ve arkadaşları B-TM'li hastalarda pankreas siderozisinin DM için bir risk faktörü olup olmadığını ele almıştır. (72)

Youssef ve diğ(93). 9–16 yaşları arasında 50 kişide (26 sağlıklı, 14 IGT ve 10 DM ile) üzerinde çalışmışlardır. Bu süjelerin 35'i b-TM'li ve diğer 15'i sağlıklıydı. MRG ile görüntüleme çalışmaları, diyabetli hastalarda pankreas siderozisinin daha şiddetli olduğunu, ancak diyabetli hastalarla karşılaştırıldığında IGT'si olanların istatistiksel olarak aynı olduğunu gösterdi (93). Hiçbir cut off değeri bildirilmedi. Matter ve arkadaşları (94) 40 b-TM hastası (diyabeti olmayan 20, diyabetli 10 ve IGT'li 10) ve 20 sağlıklı kişide gradient-eko MRG ile karaciğer ve pankreasın sinyal yoğunluğu oranını ölçerek b-TM hastalarının 34/40'ında pankreas siderosisi olduğunu bildirmişlerdir. Her üç b-TM hastası grubu, normal kontrol deneklerine göre anlamlı derecede düşük T2* değerlerine sahipti. Diyabetik olmayan kişiler ile IGT olanları arasında anlamlı bir fark vardı; bozulmuş açlık glukozu ve diyabetliler arasında anlamlı bir fark yoktu. Çalışmada pankreas siderozisinin çocuklukta başladığını ve T2 ağırlıklı MRG'nin açık DM'nin gelişimini önlemeye yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır(94). Bu çalışmada anlamlı bir cut off değeri bildirilmemiştir.

Au ve ark larının (95), diyabetli 21 hasta ve b-TM'li 51 normoglisemik hastayı incelediği bir vaka kontrol çalışmasında serum ferritin ve kalp, karaciğer ve pankreasın T2 ağırlıklı MRG değerleri açısından karşılaştırılabilir olan her iki grupta ve T2* değerleri için 21 ms'nin cut off olarak kullanıldığında pankreatik T2* değerlerinin yaşla birlikte arttığı görüldü(r ¼ 0.27) (95). Noetzli ve diğerleri(88). 17 normal denek ve b-TM'li 131 hasta üzerinde pankreas?? MRG uyguladılar. Ancak, sadece R2* değerini (Hz) rapor ettiler. Hastalarında diyabet yoktu. Normal deneklerde R2*'nin ortalaması 3.8±20.1 Hz idi (88).

De Assis(96) b-TM'li 115 hastayı takip ettiler ve kalp, karaciğer ve pankreasa ait toplam 289 adet (hasta başına bir ila dört çalışma) T2* ağırlıklı MRG elde ettiler; R2* değerlerini rapor ettiler ve üç organda da R2*'nin korelasyonuna baktılar. Ayrıca karaciğer

demir yükü, kan şekeri ve serum ferritin değerlerini de incelediler. Hastalarının %9.4 ve %16.0'ında sırasıyla, DM ve IGT vardı. Ortalama R2* 182 Hz idi. 48 Hz'lik bir R2 cut off değeri, hastaların %86.7'sinin pankreasında siderosiz bulunduğu sonucuna ulaştırmıştır. Diyabetik olan ve diyabetik olmayan hastalarla ilgili olarak R2* ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir cut off değer bildirmemişlerdir. Bununla birlikte, ROC analizini rapor etmişler ve R2* değerinin DM'yi yorumlama gücüne sahip olduğu sonucuna varmışlardır (AUC: 0.78, p <0.0001)(96). Kosaryan ve arkadaşları anormal glikoz metabolizmasının öngörülebilmesi için pankreasın T2* ağırlıklı MRG değeri için 5.6 ms'lik bir cutoff değeri belirledi. (72). Kestirim değeri (cut off değeri) DM görülme sıklığını tahmin etmek için b-TM hastalarının takibinde yararlı olabilir.

Bizim çalışmamızdaki sonuçlarımıza göre karaciğer demir düzeyi 7 ve üzeri olan olgularda hastalık (Pankreas R2 düzeyi ≥ 100) görülme riski 9.9 kat fazla olmaktadır. Karaciğer demir düzeyi 8.96 ve üzeri olan olgularda hastalık (Pankreas R2 düzeyi ≥ 100) görülme riski 13.75 kat fazladır.

Olguların Ferritin ölçümleri ile Pankreas T2* ölçümleri arasında negatif yönlü %27.8 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur,

Olguların Ferritin ölçümleri ile Pankreas R2* ölçümleri arasında pozitif yönlü %28.7 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur (r:0.287 p=0.069; p>0.05)

Pankreas R2* ile Ferritin düzeyinin 842 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.021; p<0.05). Ferritin düzeyi 842 ve üzeri olan olgularda hastalık (Pankreas R2 düzeyi ≥ 100) görülme riski 6.346 kat fazladır diyebiliriz. Ferritin için ODDS oranı 6.346 (%95 CI: 1.183-34.042)'dir

6. SONUÇLAR

- 1-Klinik olarak insülin direnci veya diyabet gelişmeden önce de pankreasta demir birikimi vardır.
- 2-Ferritin 800 ng/dL üstü, karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) 7mg/kg/kuru ağırlık'ın üstü olduğunda pankreasta belirgin demir yükü olasılığı yüksektir.
- 3-Pankreas MRG'ı çekilemese bile bu değerler olduğunda kalp demir yükü normal dahi olsa şelasyon yoğunluğu artırılmalıdır.
- 4-Prospektif çalışmalarla aşırı demiryükünün organlarda dağılım mekanizması tam olarak açıklanana kadar pankreas MRG görüntülemelerinin de rutin takibe alınması diyabet gelişiminin pre-klinik dönemde saptanması açısından faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Taher, A. T., Weatherall, D. J., & Cappellini, M. D. (2018). Thalassaemia. *The Lancet*, 391(10116), 155-167.
2. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd ed. Thalassaemia International Federation TIF Publication, 2014; 17-65
3. Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J., Mefford, H. C., ... & Ledbetter, N. (2014). GeneReviews®.
4. Kolnagou, A., Natsiopoulou, K., Kleanthous, M., Ioannou, A., & Kontoghiorghes, G. J. (2013). Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreatic, splenic and total body iron load in thalassaemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2. *Toxicology mechanisms and methods*, 23(1), 48-56.
5. Kern WF. (Çeviri: Ferhanoğlu B.). Hematopoez. PDQ Hematoloji, 1. baskı, Istanbul Medikal Yayıncılık, 2005; 17-25,
6. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry* 2013; 52:8539-55.
7. Weatherall DJ, Clegg JB. The Hemoglobinopathies. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition, U.S.A: International Edition, 2001; 4571- 4627.
8. Oner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kılınç Y, Stoming TA, et al. Beta thalassaemia in Turkey. *Hemoglobin* 1990; 14(1):35 -39.
9. Hoffman R. Thalassaemia syndromes in hematology basic principles an practice In: *Hematology: basic principles and practice*. 3 rd edition, Philadelphia, 2000; 485-509.
10. Kanavakis K, Wainscoat JS, Wood WG, Weatherall DJ, Cao A, Furbetta M, et al. The interaction of alpha thalassaemia with heterozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol* 1982; 52:465-73.
11. Hegde UM, White JM, Hart GH, Marsh GW. Diagnosis of alpha thalassaemia trait from Coulter counter "S" indices. *J Clin Pathol* 1977; 30: 884-9.
12. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in β - thalassaemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol* 2013; 20:187-92.

13. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. *Blood Rev* 2012; 26: 24-7.
14. Lanskowsky P. Hemoglobinopathies. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th. California, USA, Academic Press. 2011; 200-247.
15. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2010; 148:466-75.
16. Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 7-12.
17. Canatan D. Talasemi ve hemoglobinopatilerin dünyada ve Türkiyede durumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2010; 1-4
18. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 1995; 32: 262-68.
19. Orkin SH, Kazazian Jr HH. Mutation and polymorphism of the human beta-globin gene and its surrounding DNA. *Annu Rev Genet* 1984; 18:131-71.
20. Lam WW, Au WY, Chu WC, Tam S, Ha SY, Pennell DJ. One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 29- 33.
21. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med* 1996; 36:16-20.
22. Borgna-Pinattig C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB, et al. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check? *Br J Haematol* 2014; 164: 579-85.
23. Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN, Pennell DJ; Thalassemia International Federation Heart T2* Investigators. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica*. 2006 Oct; 91: 1388-91.
24. Bergeron C, Kovacs K. Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1978; 93:295-309
25. Wood JC, Noetzel L, Hyderi A, Joukar M, Coates T, Mittelman S. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1202:123-8.
26. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Metafratzi Z, Bitsis S, Tsatoulis A, Efremidis SC. Pituitary gland height evaluated by MR in patients with beta-thalassemia major: a marker of pituitary gland function. *Neuroradiology* 2001; 43:1056-8

27. Karakaş Z. Talasemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yeni Şelatörler. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5:15-27.
28. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 50-4
29. Noetzli, L. J., Papudesi, J., Coates, T. D., & Wood, J. C. (2009). Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood*, 114(19), 4021-4026.
30. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-8
31. Williams DN, Kaur B. Postsplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. *Postgrad Med* 1996; 100:195-8.
32. Anak S. Talasemide kemik iliği transplantasyonu. *Talasemi ve Hemoglobinopati. Talasemi Federasyonu Yayınları*. 2000; 231-42
33. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, Piga A, Pagano G. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism*. 1995;44:281-6.
34. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr*. 2003;162:139-46
35. Ooi GC, Khong PL, Chan GC, Chan KN, Chan KL, Lam W, Ng I, Ha SY. Magnetic resonance screening of iron status in transfusion-dependent beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol*. 2004;124:385- 90
36. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/insulin resistance. *World J Gastroenterol*. 200; 21:4699- 706
37. Platis O, Anagnostopoulos G, Farmaki K, Posantzis M, Gotsis E, Tolis G. Glucose metabolism disorders improvement in patients with thalassaemia major after 24-36 months of intensive chelation therapy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl 2:279-81
38. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005 15;353:1135-46.
39. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118:3479-88.
40. Sheth S. Iron chelation: an update. *Curr Opin Hematol*. 2014 Feb 5. [Epub ahead of print].
41. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine

- complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 249-55.
42. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988; 63:58-62.
 43. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, Fucharoen S, Cianciulli P, Grady RW, Prossomariti L, Porter JB, Iacono A, Cappellini MD, Bonifazi F, Cassarà F, Harmatz P, Wood J, Gluud C. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 15;47:166-75.
 44. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318: 809- 14.
 45. Bradley B, Prowse SJ, Bauling P, Lafferty KJ. Desferrioxamine treatment prevents chronic islet allograft damage. *Diabetes* 1986; 35: 550-5.
 46. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rassu S, et al. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 667-70.
 47. Magro S, Puzzon P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84:72-6.
 48. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 975-7
 49. Mautalen CA, Kvicala R, Perriard D, Bugnard E, Rossi E, Duhart J. Case report: hypoparathyroidism and iron storage disease. Treatment with 25-hydroxy- vitamin D3. *Am J Med Sci* 1978; 276: 363-8.
 50. Lassman MN, O' Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabedian RK, Felig P, et al. Endocrine evaluation in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232: 226-37.
 51. Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366:111-7
 52. Güler E, Patiroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34: 174-181.

53. Au WY, Lam WW, Chu W, Tam S, Wong WK, Liang R, Ha SY. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93:116-9.
54. Ooi GC, Khong PL, Chan GC, Chan KN, Chan KL, Lam W, Ng I, Ha SY. Magnetic resonance screening of iron status in transfusion-dependent beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol*. 2004;124:385-96
55. Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmilewitz EA, Spitz IM. Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassemia major. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2341-6
56. Weatherall DJ. The Thalassemias, In: Beutler E, Coller B, eds. *Williams Hematology*, Newyork, McGraw-Hill Companies, 2001:547-80.
57. Isik P, Yarali N, Tavit B, Demirel F, Karacam GB, Sac RU, et al. Endocrinopathies in Turkish children with Beta thalassemia major: results from a single center study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 31: 607-15
58. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 581-586
59. Moayeri H, Oolomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. *Arch Iran Med* 2006; 9: 329-34.
60. Magro S, Puzzon P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84:72-6.
61. Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caruso-Nicoletti M. Calcium phosphate metabolism in thalassemia. *Pediatr Med Chir* 1998; 20:265-8.
62. Mylona M, Leotsinides M, Alexandrides T, Zoumbos N, Dimopoulos PA. Comparison of DXA, QCT and trabecular structure in beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 2005; 74: 430-7.
63. Claster S, Wood JC, Noetzli L, Carson SM, Hofstra TC, Khanna R, Coates TD. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2009; 84: 344-8.
64. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-31.

65. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, Piga A, Pagano G. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism*. 1995;44:281-6.
66. Akgül A, Çevik O. (2003) “İstatistiksel Analiz Teknikleri”, Emek Ofset, Ankara.
67. Kolnagou, A., Natsiopoulou, K., Kleanthous, M., Ioannou, A., & Kontoghiorghes, G. J. (2013). Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreatic, splenic and total body iron load in thalassemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2. *Toxicology mechanisms and methods*, 23(1), 48-56.
68. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. 2010. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 148:466–475.
69. Papakonstantinou, O., Ladis, V., Kostaridou, S., Maris, T., Berdousi, H., Kattamis, C., & Gourtsoyiannis, N. (2007). The pancreas in β -thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances. *European radiology*, 17(6), 1535-1543.
70. Schwenzer, N. F., Machann, J., Haap, M. M., Martirosian, P., Schraml, C., Liebig, G., ... & Schick, F. (2008). T2* relaxometry in liver, pancreas, and spleen in a healthy cohort of one hundred twenty-nine subjects—correlation with age, gender, and serum ferritin. *Investigative radiology*, 43(12), 854-860.
71. Restaino, G., Meloni, A., Positano, V., Missere, M., Rossi, G., Calandriello, L., ... & Sallustio, G. (2011). Regional and global pancreatic T2* MRI for iron overload assessment in a large cohort of healthy subjects: normal values and correlation with age and gender. *Magnetic resonance in medicine*, 65(3), 764-769.
72. Kosaryan, M., Rahimi, M., Darvishi-Khezri, H., Gholizadeh, N., Akbarzadeh, R., & Aliasgharian, A. (2017). Correlation of Pancreatic Iron Overload Measured by T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diabetic Patients with β -Thalassemia Major. *Hemoglobin*, 41(3), 151-156.
73. Noetzli, L. J., Mittelman, S. D., Watanabe, R. M., Coates, T. D., & Wood, J. C. (2012). Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *American journal of hematology*, 87(2), 155-160.
74. 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;22:2171–2179
75. Cutler P. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes. *Diabetes* 1989;38:1207–1210.

76. Hatunic M, Finucane FM, Norris S, et al. Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism* 2010;59:1811–1815
77. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: Measurement of insulin sensitivity and betacell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981;68:1456–1467
78. Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, et al. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood* 2009;114:4021–4026
79. Alexopoulou E, Stripeli F, Baras P, et al. R2 relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in beta-thalassemic patients. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:163–170
80. Pennell D. MRI and iron-overload cardiomyopathy in thalassaemia. *Circulation* 2006;113:43–44
81. Alexopoulou E, Stripeli F, Baras P, Seimenis I, Kattamis A, Ladis V, Efstathopoulos E, Brountzos EN, Kelekis AD, Kelekis NL (2006) R2 relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in betathalassemic patients. *J Magn Reson Imaging* 23:163–170
82. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E (2003) Insulin sensitivity and betacell secretion in thalassemia major with secondary hemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr* 162:139–146
83. de Assis, R. A., Ribeiro, A. A. F., Kay, F. U., Rosemberg, L. A., Nomura, C. H., Loggetto, S. R., ... & Espósito, B. P. (2012). Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassemic patients. *European journal of radiology*, 81(7), 1465-1470.
84. Papakonstantinou O, Ladis V, Kostaridou S, et al. The pancreas in betathalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances. *Eur Radiol* 2007;17(6):1535–43.
85. Au WY, Lam WW, Chu W, et al. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica* 2008;93(1):116–9
86. Matter RM, Allam KE, Sadony AM. Gradient-echo magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in young Egyptian beta-thalassemia major patients and effect of splenectomy. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:23.
87. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, Gotsis E, Rombopoulos G, Tolis G. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2006;134(4):438–44.

88. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008;112(7):2973–8
89. Au WY, Lam WW, Chu WW, et al. Organ-specific hemosiderosis and functional correlation in Chinese patients with thalassemia intermedia and hemoglobin H disease. *Ann Hematol* 2009;88(10):947–50
90. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N, Efremidis SC. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol* 2007;17(12):3025–30
91. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol.* 2004;127(3):348–355
92. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(3):183–190.
93. Youssef DM, Fawzy Mohammad F, Ahmed Fathy A, et al. Assessment of hepatic and pancreatic iron overload in pediatric b-thalassemic major patients by t2 weighted gradient echo magnetic resonance imaging. *ISRN Hematol.* 2013;2013:496985. doi: 10.1155/2013/496985.
94. Matter RM, Allam KE, Sadony AM. Gradient-echo magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in young Egyptian b-thalassemia major patients and effect of splenectomy. *Diabetol Metabol Syndr.* 2010;2:23. doi: 10.1186/1758- 5996-2-23.
95. Au W-Y, Lam WW-M, Chu W, et al. A T2 magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica.* 2008;93(1):116–119
96. De Assis RA, Ribeiro AAF, Kay FU, et al. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in b thalassemic patients. *Eur J Radiol.* 2012;81(7):1465–1470.