

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BETA-TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA HİPOFİZ
DEMİR BİRİKİMİNİN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ-
SONUÇLARIN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE
KARACİĞER DEMİR BİRİKİMİ İLE KORRELASYONU**

UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA BOZDAĞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET CEM ÇALLI

İZMİR 2015

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ve SİMGELER.....	
ŞEKİLLER, TABLOLAR ve GRAFİKLER.....	
ÖZET	
ABSTRACT	
I. GİRİŞ VE AMAÇ	
II.GENEL BİLGİLER.....	
2.1 Hemoglobin Yapısı	
2.2 Talasemi Hastalığı	
2.1.1 Sınıflandırma	
2.2.2 Beta-Talasemi Hastalığı	
2.3 Beta-Talasemi Major	
2.3.1 Beta-Talasemide Epidemiyoloji	
2.3.2 Türkiye’de Beta-Talasemi	
2.3.3 Beta-Talasemide Tedavi.....	
2.3.4 Beta-Talasemide Komplikasyonlar	
2.4 Demir Metabolizması.....	
2.5 Demir Yükünün Saptanması	
2.5.1 Ferritin	
2.5.2 Karaciğer Demir Yoğunluğu	
2.5.3 Non-invaziv Teknikler	
2.6 MRG Teknikleri.....	
2.6.1 Spin-Eko Sekansı	
2.6.2 Gradient-Eko Sekansı.....	
2.6.3 T2/T2* Relaksasyonu.....	
2.7 Demir Yükü Görüntüleme	
2.7.1 Görüntüleme Metodları	
2.7.2 Manyetik Alan Gücü Seçimi	
III. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 Hastalar	
3.2 Yöntem	

3.3 MRG Analizi.....	
3.4 İstatiksel Değerlendirme	
IV. BULGULAR	
V. OLGU ÖRNEKLERİ	
VI. TARTIŞMA	
VII. SONUÇ	
VII. KAYNAKLAR	

KISALTMALAR VE SİMGELER

MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
TM	:	Talasemi major
HH	:	Hipogonadotropik hipogonadizm
R2	:	Relaksasyon 2
MCV	:	“Mean corpuscular volume”
MCH	:	“Mean corpuscular hemoglobin”
Hb	:	Hemoglobin
RES	:	Retiküloendotelyal sistem
LIC	:	“Liver iron concentration”
RF	:	Radyofrekans
GRE	:	Gradient eko
SE	:	Spin eko
TR	:	“Time to repeat”
TE	:	“Time to echo”
ROI	:	“Region of interest”
SİO	:	Sinyal intensite oranı
FSH	:	Folikül stimulan hormon
LH	:	Luteinizan hormon
ms	:	milisaniye
FOV	:	“Field of view”
LIC	:	“Liver iron concentration”
SNR	:	“Sinyal noise ratio”
ve ark.	:	ve arkadaşları

ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİKLER

Tablo 1: Beta-talasemide transfüzyon özeti

Tablo 2: Talasemide Komplikasyonlar

Tablo 3: Demir yükü tayininde kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Tablo 4: Olguların demografik özellikleri

Tablo 5: Olguların hipofiz ve karaciğer R2 relaksasyon hızlarının minimum-maksimum ve ortalama değerleri

Şekil 1: Vücutta demir taşınımı ve organlarda birikimi

Şekil 2: TR ve TE'nin şematik sunumu

Şekil 3: Spin Eko sekansının şematik uygulaması

Şekil 4: T2 ve T2* relaksasyon eğrilerinin grafiği

Şekil 5: Sinyal intensite oranı tekniği kullanılarak yapılan ölçüm örneği

Şekil 6: 4 farklı TE ile elde edilmiş karaciğerin gradient eko sekanslarına ait görüntüler

Şekil 7: β -talasemi major hastasında anterior hipofiz bezine ait multi-eko spin-eko görüntüler

Şekil 8: Sağlıklı olguda anterior hipofiz bezine ait multi-eko spin-eko görüntüler

Şekil 9: Adenohipofiz konturlarını aşmayacak şekilde ROI çizimi

Şekil 10: Iron Analysis 1.0 programı ile hipofiz-R2 analizi

Grafik 1: A, B ve C gruplarında hipofiz median R2 değerleri box plot grafiği

Grafik 2: A ve B grubunun karaciğer median R2 değerlerinin box plot grafiği

Grafik 3: A ve B grubunun serum ferritin değerlerinin box plot grafiği

Grafik 4: A grubunun median hipofiz R2 ve karaciğer R2 korrelasyon grafiği

Grafik 5: Beta-talasemi major hastalarında (A+B grubu) median hipofiz R2 değerleri ile serum ferritin düzeyleri korrelasyon grafiği

Grafik 6: Beta-talasemi major hastalarında (A+B grubu) karaciğer median R2 değerleri ile serum ferritin düzeyleri korrelasyon grafiği

ÖZET

Giriş ve Amaç: β -talasemi major, hemoglobin yapısındaki β -zincirlerin hatalı üretimi sonucu ortaya çıkan inefektif eritropoez ile karakterize kalıtsal hemotilik anemidir.¹ β -talasemi majorun konvansiyonel tedavisi düzenli kan transfüzyonları olup bu durum çeşitli organlarda demir birikimine ve toksisiteye neden olmaktadır. Anterior hipofiz bezinde demir birikimi, β -talasemi hastalarının en sık endokrin komplikasyonu olan gecikmiş puberteye kadar ilerleyen hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilmektedir.² MRG, demirin yarattığı paramanyetik etkiyi tespit ederek hipofiz bezinde demir birikiminin ciddiyetini ön görebilme potansiyeline sahiptir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) relaksasyon parametresi olan R2 değerleri , TM hastalarında anterior hipofiz bezi demir yükünün tespitinde kullanılmıştır. Bu çalışmamızda, transfüzyon bağımlı β -talasemi major hastalarında hipofiz MRG ile elde edilen hipofiz R2 değerleri ile pubertal durum arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi, hipofiz R2 değerlerini sağlıklı kontrollerin hipofiz R2 değerleri ile karşılaştırmayı ve TM hastalarının hipofiz R2 bulgularını karaciğer demir birikimi R2 değerleri, klinik ve serum ferritin seviyesi gibi biyokimyasal parametreler ile korele ederek değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında MRG'si çekilmiş 38 beta-talasemi major hastası ve 17 sağlıklı kontrol bireyin retrospektif analizleri yapıldı. Yaşları 19 ve 30 arasında değişen 38 beta-talasemi major hastası iki gruba ayrıldı; hipogonadotropik hipogonadizmi olan 18 kişi A grubunu, HH olmayan 20 kişi ise B grubunu oluşturdu. 20-30 yaş arası 17 sağlıklı birey C grubunu oluşturdu. TM hastalarının hipofiz ve karaciğer R2 ile sağlıklı bireylerin hipofiz R2 verileri multi-eko spin-eko sekans görüntüleme kullanılarak hesaplandı. Hipofiz ve karaciğer R2 verileri birbirleriyle ve serum ferritin seviyeleri ile korele edilerek değerlendirildi.

Bulgular: Yapılan analiz sonucunda A grubunda hipofiz-R2 değerlerinin B grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olduğunu saptadık ($p<0.005$), fakat B ve C grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.052$). Ayrıca karaciğer-R2 değerleri grup B'ye göre A grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). A grubunu oluşturan talasemi major hastalarının hipofiz-R2 ve karaciğer-R2 değerleri arasında anlamlı korrelasyon saptadık ($p<0.01$), fakat aynı korrelasyon B grubu içinde izlenmedi ($p>0.01$). Talasemi major hastalarında hipofiz-R2 ile serum ferritin seviyeleri arasında orta derece korelasyon saptandı ($r=0.522$, $p<0.01$). Ancak karaciğer-R2 ile serum ferritin seviyeleri arasında hipofiz-R2 ile karşılaştırıldığında daha güçlü korrelasyon saptadık ($r=0.681$, $p<0.01$).

Sonuç: Hipofiz MRG ile elde edilen hipofiz-R2'nin demir ilişkili HH gelişmiş TM hastalarını, HH gelişmemiş TM hastalarından ayırt edebildiği görülmektedir. Hipofiz-R2, HH gelişme riski yüksek olan TM hastalarını hormonal bozukluk gelişmeden önce tespit etmede kullanılabilir. TM hastalarında yüksek serum ferritin düzeylerinin HH gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği görülmektedir; bu nedenle henüz HH gelişmemiş fakat serum ferritin düzeyleri yüksek olan TM hastalarında hipofiz bezinin MRG ile değerlendirilmesi gerekli olabilir. Ayrıca tek başına karaciğer-R2, hipofiz demir birikimini öngörmede yeterli olmamaktadır; bu nedenle bezin demir yükü açısından hipofiz MRG ile değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: β -talasemi, demir birikimi, manyetik rezonans görüntüleme, hipofiz bezi.

ABSTRACT

Introduction and Objective: β -Thalassemia major is a hereditary hemolytic anemia characterized by ineffective erythropoiesis due to defective production of β -chains of hemoglobin.¹ Conventional treatment of β -thalassemia major is based on regular blood transfusions and this lead to iron overload and toxicity in many various organs. Iron overload of the anterior pituitary gland may cause hypogonadotropic hypogonadism leading to delayed puberty as the most frequent endocrine complication of beta-thalassemic patients.² MRI has the potential to estimate the severity of iron overload in the pituitary gland by detecting the paramagnetic effect of iron. The magnetic resonance imaging (MRI) relaxation parameter R2 was used to determine anterior pituitary iron loading in patients with TM. In this study, our objective is to evaluate the relationship between the pituitary R2 value obtained by pituitary MRI and pubertal status in transfusion-dependent beta thalassemia major patients, to compare pituitary R2 values with healthy controls of pituitary R2 values and to correlate the pituitary R2 findings of TM patients with hepatic iron overload R2 values, clinical and biochemical parameters such as the serum ferritin level.

Material and Methods: A retrospective analysis of 38 patients with beta-thalassemia major and 17 healthy controls individuals who underwent MRI using a 1.5T unit between October 2014-April 2015 was performed. 38 beta-thalassemic patients between the ages of 19 and 30 were divided into two groups; 18 with hypogonadotropic hypogonadism as group A and 20 without HH as group B. 17 healthy control individuals between the ages of 20 and 30 were also included (Group C). Pituitary and hepatic R2 of TM patients and pituitary R2 of healthy control individuals were calculated by using multi-echo spin-echo sequences. Pituitary and hepatic R2 values were correlated with each other and with serum ferritin levels.

Results: As a result of the analysis; we found that pituitary-R2 values were significantly higher in group A as compared with group B ($p < 0.05$), but there was no significant difference between group B and C ($p = 0.052$). Also liver-R2 values were significantly higher in group A according to group B ($p < 0.05$). We found significant correlation between pituitary-R2 and liver-R2 values in group A ($p < 0.01$), but no significant correlation was seen in group B ($p > 0.01$). In thalassemia major patients pituitary-R2 were moderately correlated with serum ferritin levels ($r = 0.522$, $p < 0.01$). However we found a stronger correlation between the serum ferritin levels and liver-R2 as compared to pituitary-R2 ($r = 0.681$, $p < 0.01$).

Conclusion: Pituitary-R2 assessed by pituitary MRI seems to differentiate TM patients with iron-mediated HH from TM patients without HH. So pituitary-R2 can be used to detect the patients who are in great danger of developing HH before it is clinically observable. High serum ferritin levels seems to be a risk factor of developing HH in TM patients; so MRI evaluation of pituitary can be necessary in TM patients who have normal pituitary hormonal function but higher serum ferritin levels. Also hepatic-R2 alone is not enough to predict pituitary iron overload; so it is important to evaluate pituitary iron overload with pituitary MRI examination.

Keywords: β -thalassemia, iron overload, magnetic resonance imaging, pituitary gland.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

β -Talasemi hastalığı genetik mutasyonlar sonucu hemoglobinin yapısındaki β -globin zincirinin yapımında yetersizlik veya bozukluğa bağlı kronik hemolitik anemi ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır.³ β -talasemi spektrumu içinde en ağır formu β -talasemi majör olup olgular yaşamın ilk yılında ciddi anemi, hepatosplenomegali, sarılık, büyüme-gelişme geriliği ve kemik değişikliklerinin görülmesiyle tanı alır.

Talasemi hastalığı Akdeniz coğrafyasında yaygın görülmekte olup Türkiye en sık görüldüğü ülkelerden biridir. Ortalama taşıyıcılık %2-2,5 olmakla birlikte bazı bölgelerde %10'ları geçmektedir. Ülkemizde yayınlanan bir rapora göre yaklaşık olarak 4000 civarında transfüzyon bağımlı homozigot beta-talasemi hastası bulunmaktadır.⁴ Bu nedenle talasemi hastalığı ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir.

Hastalığın konvansiyonel tedavisi hayat boyu devam eden kan transfüzyonlarıdır. Tekrarlayıcı kan transfüzyonlarının major komplikasyonu önce retiküloendotelyal sistemde daha sonra kalp, karaciğer, hipofiz gibi endokrin organ parankimlerinde demir birikimidir. Demir sitotoksik olup hücre ölümüne ve organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Hipofiz bezinde demir birikimi başlıca gonadotrop hücrelere sitotoksik etkisinden dolayı hipogonadotropik hipogonadizme, puberte gelişiminde duraklamaya ve büyüme-gelişme geriliğine neden olmaktadır.⁵

Bu nedenle fazla demirin vücuttan uzaklaştırılması için deferoksamin gibi ilaçlarla şelasyon tedavisi uygulanmaktadır. Şelasyon tedavi rejimleri vücut demir birikim oranına göre bireyden bireye farklılık göstermektedir. Vücut demir birikim düzeyini monitörize etmek için demir depo proteini olan plazma ferritin düzeyleri uzun süredir kullanılmaktadır. Fakat bu ölçüm indirekt olup organ spesifik demir birikimini direkt ölçmek için biyopsiye ihtiyaç duyulmakta bu da her zaman mümkün olmamaktadır. MRG günümüzde karaciğer ve kalp demirini tespit etmede başarıyla kullanılmaktadır. Dokularda biriken demirin yarattığı fokal manyetik alan inhomojenitesi nedeniyle görüntülenen dokularda sinyal kaybı olmaktadır.⁵

Kardiyak toksisite talasemi hastalarında mortalitenin en sık nedeni iken endokrin disfonksiyonlar, yaşayan olgularda morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır. Hipogonadotropik hipogonadizm talasemi majör olgularının yaklaşık yarısında görülmektedir.⁶ Hipofiz bezinde demir birikimi kalıcı hasara neden olur ve şelasyon tedavileri ile hipogonadizm çoğunlukla geri döndürülememektedir. Bu nedenle beta talasemi majör hastalarında hipofiz bezinin MRG ile sıkı monitörizasyonu önem kazanmaktadır. Hipofiz

bezinin MRG incelemesinde 1,5 tesla MR’da spin-eko sekanslar kullanılarak multipl eko zamanında görüntüler alınıp relaksometri tekniği ile R2 değerleri hesaplanarak demir yoğunluğu hakkında fikir edinilmeye çalışılır. Demir birikimi arttığında hipofiz bezinde artan eko zamanında sinyal kaybı daha hızlı olur ve bu durum hipofiz-R2 düzeyine artış olarak yansır.

Henüz klinik olarak endokrinopati bulguları ortaya çıkmamış pre-klinik HH olgularında hipofiz-R2 hesaplanarak klinik olarak HH geliştirme riskleri öngörülebilir.⁶ Risk altındaki bu olgularda daha agresif ve farklı tedavi rejimleri uygulanarak klinik olarak HH gelişmesi engellenebilir.⁷

Bizim çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında takip edilen beta-talasemi major tanılı olgularda hipofiz MRG ile elde olunan hipofiz-R2 değerleri ile demirin sitotoksik etkisine sekonder gelişen HH arasındaki ilişkiyi araştırmayı, sağlıklı bireylerin hipofiz-R2 değerleri ile karşılaştırmayı ve hipofiz-R2’yi serum ferritin seviyesi gibi biyokimyasal parametreler ve karaciğer demir yoğunluğu hakkında fikir veren karaciğer-R2 ile korele ederek değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 Hemoglobin Yapısı

Eritrositlerin yapısında yer alan hemoglobin molekülünün hem ve globülin olmak üzere iki kısmı vardır. Sağlıklı bir kişide globin proteini iki çift polipeptid zincirinden oluşur. Polipeptid zincirlerine göre erişkin bir kişinin eritrositlerinde 3 ayrı tipte hemoglobin bulunur:

1. Hemoglobin A: Globin parçası 2α ve 2β polipeptid zincirinden yapılmıştır. Total hemoglobinin %96-98'ini içerir.
2. Hemoglobin F: Globin parçası 2α ve 2δ polipeptid zincirinden yapılmıştır; total hemoglobinin %1'inden azını kapsar.
3. Hemoglobin A2: Globin parçası 2α ve 2γ polipeptid zincirinden yapılmıştır, total hemoglobinin %2-3'ünden azını içerir.

2.2 Talasemi Hastalığı

Hemoglobin yapımı genlerin kontrolü altındadır ve ailesel, genetik bir defekt sonucu hemoglobini oluşturan globin zincirlerinden birinin yapımında yetersizlik veya bozukluk olursa talasemi hastalığı ortaya çıkar. Talasemi hastalığı dünyadaki en yaygın tek gen hastalığıdır.⁸

Hastalık ilk olarak 1925 yılında Thomas Cooley tarafından anemi, splenomegali ve iskelet sistemi deformiteleri olan İtalyan kökenli çocuklarda tanımlanmıştır. “Talasemi” terimini ilk kez 1932 yılında Whipple ve Bardford yayınlarında kullanmışlardır.⁹ Eski Yunanca Thalassa: Deniz, anlamında olduğu için “Thalassanemia: Deniz anemisi” olarak tanımlandı.

2.2.1 Sınıflandırma

Genel olarak hemoglobinopatiler, Hb molekülünün yapısal anormallikleri (örneğin orak hücreli anemi) ve normal globin zincirlerinin sayısal anormallikleri (örneğin beta talasemi) olarak ikiye ayrılır.

Globin zincirlerinden hangisi sentezlenemiyorsa veya hangisinin sentezi azalmışsa talasemi onun adıyla anılır. Beta globin sentezindeki değişiklik beta talasemi hastalığına, alfa globin sentezindeki değişiklik alfa talasemiye neden olur. Normal erişkin hemoglobinin %95'i

HbA olması nedeniyle α ve β globin zincirleri ile ilgili olan α ve β talasemiler klinik olarak önem kazanmaktadır.¹⁰ Talasemi sendromları otozomal resesif geçişlidir ve oldukça geniş bir genetik yelpazeyi kapsar. En sık görülen tipleri α ve β -talasemidir. α talasemi daha ziyade Uzak Doğu’da görülürken, β -talasemi Akdeniz ülkeleri ve Türkiye’de sıktır.

2.2.2 Beta-Talasemi Hastalığı

β -talasemi spektrumu oldukça geniş olup semptom vermeyen sessiz taşıyıcıdan en ağır formu olan derin anemi kliniğine sahip β -talasemi major’a kadar değişmektedir.

β -talasemide klinik sınıflama şu şekildedir:

1. Sessiz taşıyıcı: Hematolojik olarak normal
2. Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot): Hafif hipokrom mikrositer anemi
3. Talasemi intermedia (hasta, homozigot): Transfüzyon ihtiyacı fazla olmayan
4. Talasemi major (hasta, homozigot): Transfüzyona bağımlı

2.3 Beta-Talasemi Major

Hastalığın en önemli nedeni β -globin geni içinde nokta mutasyonları olup PCR yönteminin kullanıma girmesiyle birlikte 200’ü aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Çok sayıda genetik mutasyonlar sonucu beta globin zincir yapımının azalması veya hiç yapılmaması ile beta talasemi major hastalığı ortaya çıkmaktadır. Beta globin zincirinin eksikliği veya yokluğu, gama ve delta zinciri artışı ile Hb A2 ve Hb F artmasına neden olmaktadır. Fakat bu artışlar, beta zincir yokluğunu yeteri kadar tamamlayamaz ve başlıca hemoglobin olan Hb A’nın eksikliği ortaya çıkar. Yani hastada hemoglobin yapımı çok yetersizdir.¹¹

Yenidoğanda ana hemoglobin Hb F olduğundan bireyler asemptomatiktir. 4-6 ay civarında ise fizyolojik HbF, HbA dönüşümü gerçekleşir ve HbA baskın duruma geçer. β -talasemi majorda Hb A eksikliğinden dolayı derin anemi ile ilişkili semptomlar başlar ve hastalar ömür boyu kan transfüzyonuna bağımlı hale gelirler.¹¹

Klinik olarak yetersiz beslenme, solukluk, büyüme gecikmesi, sık enfeksiyon geçirme izlenir. Etkin kan transfüzyonu tedavisi başlanmadığı durumda hemoglobin 2 gr/dl’e dek düşebilir, progresif anemi ve metabolik stres kalp yetmezliği ve ölüme götürür.¹¹ İnefektif eritropoez, anemiyi kompanse etme çabası gösteren kemik iliğini sürekli genişletir ve bunun

sonucu kemik ekspansiyonu-incelmesi ve deformitelerinin oluşmasıdır. Belirgin talasemik yüz görünümü, (frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, maksilla ve üst dişlerde öne doğru çıkıklık belirir) ve diğer kemik değişiklikleri oluşur.

Ayrıca ekstramedüller hematopoez aneminin kompensasyon mekanizması olarak çeşitli organomegalilere yol açar. Hepatomegali ve splenomegali oluşur. Hipersplenizm daha derin anemi, pansitopeni, ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Tedavisiz çocuklar 5 yaşından önce kalp yetmezliği ve enfeksiyonlardan kaybedilirler.¹²

Talasemi majorlu hastaların laboratuvar bulgularında; eritrosit sayısı, MCV, MCH, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyon (MCHC) değerlerinde azalma,periferik yaymada ağır hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, anizositoz, normoblast,bazofilik noktalanma ve hedef hücreleri dikkati çekmektedir. Hemoglobin elektroforezinde; Hb F hakimiyeti ve değişik düzeylerde Hb A2 ve Hb A düzeyleri saptanmaktadır.¹³

2.3.1 Beta-Talasemide Epidemiyoloji

Önceleri sadece Akdeniz bölgesine sınırlı bir hastalık olduğu düşünülen talaseminin son yıllarda dünyanın birçok bölgesinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Talasemi hastalığı Akdeniz'e komşu Güney Avrupa ülkelerinde, bazı Orta Avrupa ülkelerinde, tüm Orta Doğu ülkelerinde, Kuzey Afrika ülkelerinde ve İran'dan Endonezya'ya kadar Hint Okyanusu kıyılarında Uzak Doğu ülkelerinde görülmektedir. Göçler ve farklı etnik gruplar arasında evlilikler sonucunda daha önceleri hastalığın hiç görülmediği Kuzey Avrupa ülkeleri gibi dünyanın birçok bölgesinde hastalık tanımlanmış ve talasemi günümüzde toplumsal sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranı %5,1 civarındadır. Yunanistan'da %8 olan bu oran Kıbrıs'ta %15'tir. Akdeniz'in ikinci büyük adası olan İtalya'nın Sardinya adasında bu oran %30'lara ulaşmaktadır.⁸

2.3.2 Türkiye'de Beta-Talasemi

Türkiye'de ilk olarak 1941 yılında β -talasemi majorlu 2 hasta bildirilmiştir. Ülkemizde taşıyıcılık oranları bazı bölgelerde %10'ları geçmektedir. Taşıyıcılığın en fazla olduğu il Antalya'dır. Akdeniz, Ege ve Trakya bölgeleri taşıyıcılığın en fazla olduğu bölgelerdir. Değişik bölgelerde farklı yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda talasemi taşıyıcılığı İzmir de %2,7, Antalya'da %5,7, Denizli'de % 3,6, Adana'da % 3,9, Batı Trakya

göçmenlerinde ise %10.8 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle β -talasemi toplum sağlığını tehdit eden bir sorun olarak değerlendirilmelidir.⁸ 2000 yılında kurulan Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin Hemoglobin Kontrol Programı adında yayınladığı rapora göre Türkiye'de 2008 yılında 5451 talasemi hastası olup bunların 3329'u beta talasemi major hastasıdır.¹⁴

2.3.3 Beta-Talasemide Tedavi

Talaseminin tanımlandığı 1925 yılından 1960'lı yıllara kadar transfüzyon tedavisi yapılamıyordu. Bu nedenle hastalar çok küçük yaşlarda kaybediliyordu.¹⁵ 1960'lardan sonra talasemi hastalarında kan transfüzyonlarına başlanmasından sonra hastaların yaşam sürelerinde belirgin artış gözlemlendi.¹⁶

Günümüzde standart tedavi; hayat boyu devam eden 3-4 haftada bir verilen kan transfüzyonları ile pretransfüzyonel hemoglobinin 9.5-10 gr/dl dolayında tutulmasıdır.¹⁷ Tekrarlayan kan transfüzyonlarının major komplikasyonu demir yüklenmesi olup bu nedenle serum ferritin düzeyinin 1000 ng/mL'i geçmesi ile kan transfüzyonları tedavisine düzenli demir şelasyon tedavilerinin eklenmesi ana tedavi modalitesidir.¹⁸

2.3.3.1 Transfüzyon Tedavisi

Beta-talasemi subtiplerine göre transfüzyon gereksinimleri şu şekildedir:

1. Sessiz taşıyıcı: Tüm hematolojik parametreleri normaldir. Transfüzyon ihtiyacı yoktur.
2. Talasemi taşıyıcısı: Zaman zaman anemi tablosu görülen bu grupta çok nadir transfüzyon ihtiyacı bulunmaktadır.
3. Talasemi intermedia: Geniş klinik ve moleküler spektruma sahiptir.
 - a. Talasemi majora yakın olanlar tip 1 veya orta form olarak tanımlanır. Hb düzeyleri 7-10 gr/dl arasında değişir. Splenomegali, kemik değişiklikleri, büyüme gelişme geriliği belirgin olduğu için sık transfüzyon gereksinimine ihtiyaç duyarlar.

- b. Tip 2 veya hafif seyirli tiplerinde Hb 8-10 gr/dl civarındadır. Bu olgularda büyüme gelişme normaldir. Hafif düzeyde splenomegali ve kemik değişiklikleri olduğu için transfüzyon gereksinimi yoktur.
4. Talasemi Major: Talasemi majorda hastanın genotipine, Hb F düzeyine, tedaviye başlangıç yaşına, başlangıç Hb düzeyine, dalak büyüklüğüne ve gelişme geriliğine göre Tip 1 veya ağır form ve tip 2 veya orta form olarak iki gruba ayrılır.¹⁹

Tablo 1: Beta-Talasemide transfüzyon özeti

Tip	Klinik	Laboratuvar	Transfüzyon
Sessiz taşıyıcı	Normal	Normal	Yok
1. Taşıyıcı 2. Dominant taşıyıcı	Hafif Orta	Normal Bazen anemi	Yok Ara sıra
İntermedia	Hafif – Orta	Anemi	Ara sıra
Major	Orta – Ağır	Ağır anemi	Düzenli transfüzyon

Transfüzyonun amacı anemiyi önlemek ve yeterli Hb düzeylerine ulaşılarak inefektif eritropoezi baskılamaktır. İnektif eritropoez baskılayarak buna sekonder oluşabilecek anemi, ekstramedüller hematopoez, kemik hastalıkları, artmış gastrointestinal demir emilimi, hepatosplenomegali ve büyüme-gelişme geriliği gibi komplikasyonlar önlenmeye çalışılmaktadır. Talasemi major hastalarına transfüzyon yapılmaz ise ortalama yaşam 7 yıl, yalnız transfüzyon ile ortalama 20 yıl, düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavileri ile normal yaşam sürerler.^{19,20}

2.3.3.2 Şelasyon Tedavisi

Beta talasemi major hastalığının konvansiyonel tedavisi hayat boyu devam eden düzenli kan transfüzyonlarıdır. Tekrarlayan kan transfüzyonlarının major komplikasyonu demir yüklenmesidir. Şelasyon tedavileri ortaya çıkmadan önce kardiyak demir birikimine bağlı hastaların çoğu 1. veya 2. dekada kardiyak problemlerden dolayı yaşama veda ediyorlardı. Şelasyon tedavisinde ilk olarak deferoxaminin 1970’lerde kullanıma girmesiyle beraber yaşam beklentisinde dramatik iyileşme gözlemlendi. Yaşam süresinin uzamasına karşın ileri yaşlarda bu hastalarda demir birikimi halen major mortalite ve morbidite sebebi olarak görülmektedir.^{21,22}

2.3.4 Beta-Talasemide Komplikasyonlar

Tablo 2: Talasemide Komplikasyonlar

1. Kardiyak Komplikasyonlar
1. Kalp yetmezliği 2. Ritim Bozukluđu 3. Perikardiyal effüzyon
2. Endokrin Komplikasyonlar
1. Diabetes Mellitus 2. Hipotiroidi 3. Hipoparatiroidi 4. Hipogonadizm-Gecikmiş Puberte 5. Büyüme/Gelişme Geriliği 6. Boy kısalığı
3. Hepatik Komplikasyonlar
1. Safra taşı oluşumu 2. Karaciğer sirozu 3. Kronik Hepatit (Hepatit B ve C)
4. Hematolojik Komplikasyonlar
1. Splenomegali 2. Pansitopeni 3. Koagulasyon Kusurları
5. Allerjik REaksiyonlar
1. Transfüzyon ilişkili 2. Şelasyon Tedavisi İlişkili
6. Enfeksiyöz Komplikasyonlar
1. Hepatitler (B ve C) 2. HİV

7. Kemik Değişiklikleri
1. Osteoporoz 2. Patolojik Fraktürler 3. Kraniyofasyal deformiteler 4. Artrit/sinovit
8. Vitamin Eksiklikleri

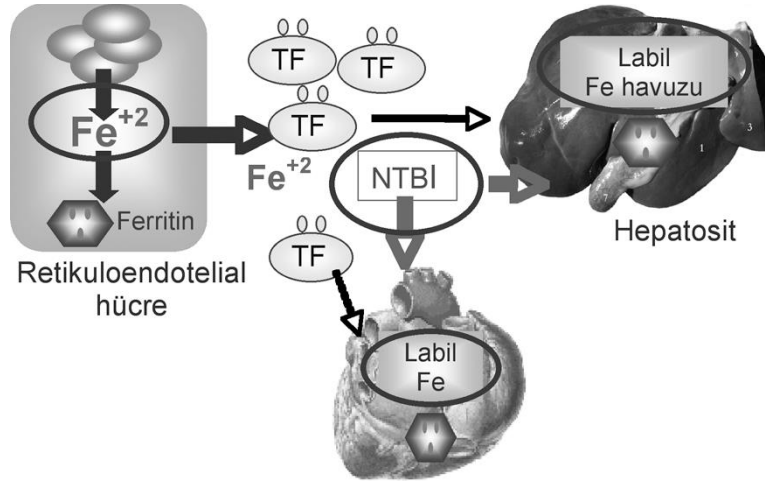
2.4 Demir Metabolizması

Transfüzyonlarla alınan demir öncelikle retiküloendotelyal sistemde (kemik iliği, karaciğer, dalak) Kuppfer hücrelerinde depolanır. Bu depolar dolduğunda demir makrofajlardan plazma transferine verilir. Plazma transferrinine bağlanan demir parankimal hücrelere girer. Aşırı demir yüklü olgularda, transferrinin demir taşıma kapasitesi dolmakta ve transferrine bağlı olmayan demir (serbest demir, non-transferrin bound iron, NTBI) oluşmaktadır. Parankimal hücrelerdeki demir artınca labil demir havuzu genişler ve koruma mekanizması olarak transferrinin hücre içine girişi engellenir. Ancak transferrine bağlı olmayan serbest demirin (NTBI) hücrelere girişi transferrin demirinden çok daha hızlı olarak devam eder.¹

Transferrine bağlanan demir (TBI)) toksik değil iken, serbest demir toksiktir ve zararlı hidroksi radikallerin üretimine katılır. Oksiradikaller, lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi hemen tüm hücresel komponentleri hasarlandırarak hücresel nekroz ve fibrozise neden olurlar.

Kalp ve endokrin organlarda (hipofiz bezi, pankreas vb.) demir hücre ölümünü tetikler ve organ disfonksiyonlarına sebep olur.^{23,24} Bu nedenle demir şelasyon tedavisinin başlıca hedefi parankimal labil demir havuzunu, transferine bağlı olmayan labil plazma demirini ve RES’den salınan demiri detoksifiye edip vücuttan uzaklaştırmak ve demir yükünü toksik etkisinin olmadığı güvenli doku demir seviyelerinde sürdürmektir.

Şekil 1: Vücutta demir taşınımı ve organlarda birikimi



2.5 Demir Yükünün Saptanması

Demir şelasyon tedavilerinin optimal olabilmesi için vücut demir yükünün doğrulukla saptanması gereklidir. Demir birikimi tayininde birçok yöntem kullanılmaktadır (Tablo 3). Bu yöntemler organ demir birikiminin direkt ve indirekt göstergeleridir. Fazla demirin %90'ı karaciğerde depolandığından çoğu yöntem karaciğer demir yoğunluğunu saptamak amacıyla kullanılır. Karaciğer demir yoğunluğunun (LIC) tayini tüm vücut demir birikimi hakkında doğru ölçümler sağladığı aşikardır. Karaciğer demir yoğunluğunun saptanması biyopsi gibi invaziv işlemle yapıldığından serum ferritin seviyelerinin ölçülmesi gibi diğer non-invaziv markerlar sıklıkla kullanılır. Ayrıca doku demir düzeylerinin saptanmasında düşük riskli ve doğru ölçümler vermeleri nedeniyle manyetik rezonans inceleme ve biyomanyetik suseptometri yöntemleri de kullanılmaktadır.²⁵

Tablo 3: Demir yükünün tayininde kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması²⁵

Yöntem	İnvaziv	Fiyat	Sınırlama	Validasyon
Ferritin	Hayır	Düşük	İnfeksiyon, İnflamasyon	Evet
LIC	Evet	Orta	Fibrozis, Siroz	Evet
SQUID	Hayır	Yüksek	Uygulaması kolay değil	Evet
MRG	Hayır	Yüksek	Deneyimli Personel	Evet

2.5.1 Ferritin

Demir yükünün saptanmasında serum ferritin düzeyinin bakılması en sık kullanılan, her yerde yapılabilen, invaziv olmayan ve en ekonomik yöntemdir. Normal olarak ferritin düzeyleri, depo demirinin azalması ile düşüş gösterip, depo demir birikimi ile beraber artış gösterir. Fakat serum ferritin talasemi intermediada ve kronik karaciğer hastalığı gibi durumlarda vücut demir yükünü doğrulukla yansıtamayabilir. Talasemi olgularında vücut demir yükünün monitorizasyonu için, serum ferritin düzeyleri yılda 3-4 kez ölçülmelidir.²⁴ Şelasyon tedavisine 10-20 kan transfüzyonu sonrası ya da serum ferritin seviyesi 1000 g/l'ye ulaştığında başlanmalı; serum ferritin seviyeleri 500-1000 g/l arasında tutulmaya çalışılmalıdır.²⁵

2.5.2 Karaciğer Demir Yoğunluğu (Liver Iron Concentration-LIC)

Vücuttaki demirin büyük bölümü karaciğerde depolandığından karaciğer demir yoğunluğunun ölçülmesi vücut demir yükünün en güvenilir göstergesi olarak kabul edilir. Karaciğer demir yoğunluğunu ölçmede kullanılan yöntemler karaciğer biyopsisi, süperiletken kuantum interferans cihazı (SQUID) ve MRG incelemeleridir.²⁶

Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer demir yoğunluğunun tek direkt incelemesi karaciğer biyopsisidir. Ayrıca karaciğer hastalığının ciddiyeti hakkında da bilgi verir. Karaciğer biyopsisi perkutanöz veya transjuguler girişle elde edilebilir. Biyopsi preparatında demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometri (AAS, AES) ile kimyasal ölçümü sağlanabilir.²⁴

Normal karaciğer demiri 0.6-1.2 mg/g kuru ağırlıktır. Karaciğer demirinin >15 mg/g kuru ağırlık olduğu olgular ağır karaciğer demir birikimi kabul edilmekte ve bu olgular kardiyak hastalık ve erken ölüm riski taşırlar. Karaciğer demirinin 3.2–7.0 mg/g kuru ağırlık olduğu heterozigot kalıtsal hemokromatoz olguları ise komplikasyonsuz normal bir yaşam süresine sahiptirler. Bu deneyimlerden yola çıkılarak şelatör toksisitesinden dolayı transfüzyonel demir yüklü olgularda karaciğer demirini normal seviyelerde sürdürülmesi hedeflenmemeli; bu olgularda, karaciğer demirinin 3.2-7.0 mg/g kuru ağırlık seviyelerinde sürdürülmesi yeterli olduğu görüşü hakimdir.²⁷

Biyopsi materyalinin 0.4 mg kuru karaciğer ağırlığından daha küçük olduğu örneklerde demir görece yüksek bulunur. Ayrıca, orta veya şiddetli karaciğer fibrozisi varlığında biyopsi örneğinin fibrotik bantlara denk gelmesi nedeniyle demir düzeyi görece düşük bulunabilir.²⁷ Biyopsinin bu dezavantajları yanında en önemli dezavantajı invaziv bir teknik olması nedeniyle hastaların uyum sorunu yaşaması, rutin takipler için uygun bir teknik olmaması yanı sıra enfeksiyon ve hemoraji riskinin her zaman mevcut olmasıdır. Bu nedenle karaciğer demir yükünün rutin değerlendirilmesinde non-invaziv tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

2.5.3 Non-İnvaziv Teknikler

Süperiletken kuantum interferans cihazı (SQUID)

Karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümünde ilk kullanılan tekniklerden olan SQUID başarılı, non-invaziv bir teknik olarak kabul edilmekteyse de çok pahalı ve uygulaması zor bir teknolojidir. Bu nedenle yaygın klinik kullanıma uygun değildir.

MRG

Doku demir yükünü tespit etmede MRG'nin rolü üzerine planlamalar 1980'lere dayanmaktadır. Fakat MRG kullanımının yaygınlaşması ve elde edilen tecrübeler ile ancak 20 yıl sonra pratik kullanıma girmiştir. MRG ile direkt demir ölçümü yapılmaz. Dokularda birikmiş demir (ferritin, hemosiderin) paramanyetik madde olup, dokular üzerinde oluşturduğu manyetik inhomojenite sayesinde demir yoğunluğu hakkında indirekt bilgiler verir.²² MRG'nin doku demir yoğunluğunu saptamasındaki teorik temelinden ve kullanılan teknik yöntemlerden daha sonra detaylıca bahsedilecektir.

Manyetik rezonans görüntüleme (R2 MRG), 1.8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptayan bir teknik olarak standardizasyon ve validasyonunu tamamlamıştır.²⁸ MRG kullanılarak saptanan karaciğer demir yoğunluğu, biyopsi ile saptanan karaciğer demir yoğunluğu ile mükemmel korrelasyon göstermektedir.⁴³ Daha fazlası MRG karaciğerin tümünü değerlendirme avantajı yanında özellikle karaciğerde heterojen demir birikimi olan olgularda demir yoğunluğu hakkında daha doğru sonuçlar vermektedir.²⁵

Karaciğer dışında kalp ve endokrin organlarda (hipofiz, pankreas vb.) demir birikimini MRG kullanarak tespit etme üzerine birçok çalışma mevcuttur. Özellikle kalp yetmezliği ve aritmiler gibi kalpte demir birikimi ile ilişkili kardiyak komplikasyonlar talasemi hastalarında en sık mortalite nedeni oluşturduğundan MRG ile kardiyak siderozisin tespiti daha da bir önem taşımaktadır. Kardiak T2* MRI, gradient eko görüntülerle kalp demir yoğunluğunu saptamada standardize ve valide bir yöntemdir. MRI T2*'ın 20 milisaniye üzerinde bulunması, kalpte normal demir birikimini tanımlarken, 14 – 20 milisaniye değerleri hafif, 8-14 milisaniye orta şiddette ve <8 milisaniye şiddetli demir yüküne karşılık gelmektedir.⁵⁷

Tüm bu bulgular, serum ferritin seviyeleri yanı sıra, yılda 1 (en fazla 2) kez karaciğer ve 10 yaş üzerinde kalp demir yoğunluğu izleminin, demir şelasyon sağaltımının yönetiminde, demir yükünü güvenli optimum seviyelerde korumak yönünde, avantaj sağlayabileceğini göstermektedir.²⁴

Rutin karaciğer ve kardiyak inceleme sonrası tedavi modalitelerinin gelişmesi ve şekillenmesi ile TM hastaları demir ile ilişkili endokrin problemlerle yüzleşecek kadar uzun yaşamaya başlamışlardır. Hipogonadizm, diabetes mellitus ve hipotiroidizm talasemi hastalarında oldukça yaygın görülmekte olup çoğu olguda tanı atlanmakta veya geç konulmaktadır. Bu sorun başta hipofiz olmak üzere tiroid, pankreas gibi endokrin organlarda demir birikimini MRG ile değerlendirme ihtiyacını doğurmuştur. Gelecekte üzerinde en fazla çalışılacak ve belki de en önemli endokrin organ hipofiz bezidir. Çünkü hipofiz bezi demirin sitotoksik etkisinden kolay etkilenmekte ve oluşan bu hasarın puberteye kadar tespiti güç olmaktadır.²² Hipogonadizm talasemi olgularının yaklaşık yarısında gelişmekte^{21,34,35}, ve bu durumun fertilité, kemik mineral dansitesi ve yaşam kalitesi üzerine uzun vadede olumsuz etkileri olmaktadır. Hipofiz MRG incelemesi ile R2 teknikleri kullanılarak elde olunan veriler ile HH kliniği gelişmeden önce hipofizde demir birikimi tespit edilebilir.⁵ Hipofiz MRG incelemesinin klinik rutine dahil edilebilmesi için ileri klinik validasyon ve teknik standardizasyona ihtiyaç vardır. Hipofiz bezinde hasara bağlı endokrin bozukluklar çoğunlukla irreversibl olduğundan hipofiz MRG tetkikiyle demirin tespiti üzerine çalışmaların ileride daha da yoğunlaşarak artacağı aşikardır.²²

MRG sekanslarının demir yoğunluğu için analizinin bir bedel ödenerek sağlanabilmesi, deneyimli personel gerektirmesi ve MRG cihazının her yerde bulunamaması günümüzde daha yaygın kullanımını sınırlamaktadır.

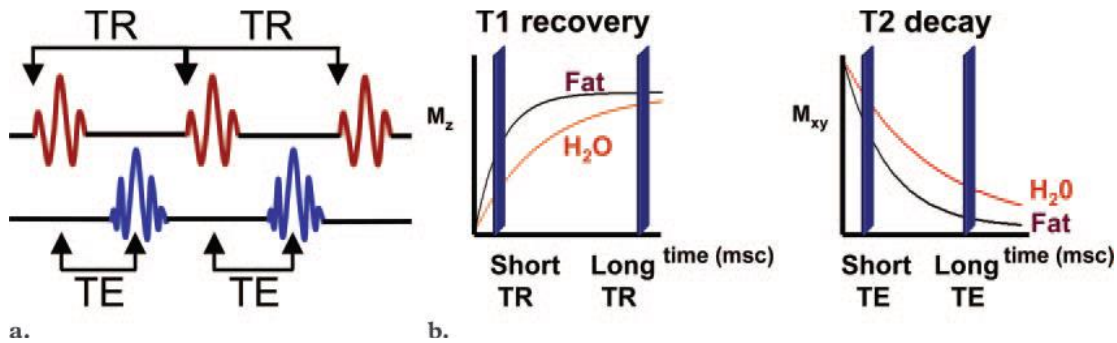
2.6 MRG Teknikleri

Dokularda demir yoğunluğunun tespitinde MRG tekniklerinden spin-eko ya da gradient-eko sekansları kullanılabilir.

2.6.1 Spin-Eko Sekansı

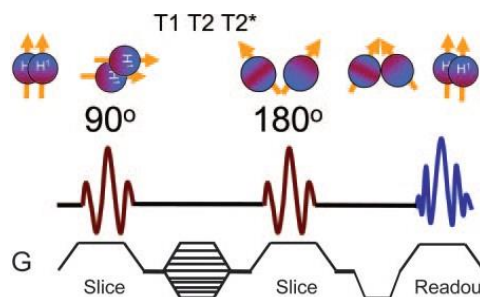
Spin eko MR sinyali oluşturmak için kullanılan en temel sekansdır. Spin eko sekansında başlangıçta uygulanan 90 derece RF pulse X-Y eksenindeki protonları uyarıp protonların manyetizasyon vektöründe sapma oluşturup net vektör transvers plana döndürülür ve transvers magnetizasyon oluşur.²⁹ RF pulsusu kesildikten sonra spinler T1, T2 relaksasyonlarını tamamlarken transvers magnetizasyon defaze olur. Bu süreçte longitudinal relaksasyon ile ilişkili T1 relaksasyon artarken, T2 relaksasyon ile ilişkili transvers magnetizasyon azalır.³⁰

Şekil 2: TR ve TE'nin şematik sunumu³⁰
(M_{xy}=transverse magnetization, M_z=longitudinal magnetization)



Bu protonları tekara faza sokmak için TE/2 zamanında 180 derece RF pulse'ı kesit kodlama gradienti ile birlikte uygulandığında bu kesit düzlemindeki protonlar tekrar refaze olur. TE zamanında spin-eko sinyali oluşturulur.³⁰ Avantajları güçlü sinyal ve intrinsik lokal inhomojeniteden az etkilenmesidir. 180 derece RF pulsusu uygulanması nedeniyle tetkik süresi uzundur.

Şekil 3: Spin Eko sekansının şematik uygulaması³⁰



2.6.2 Gradient-Eko Sekansı

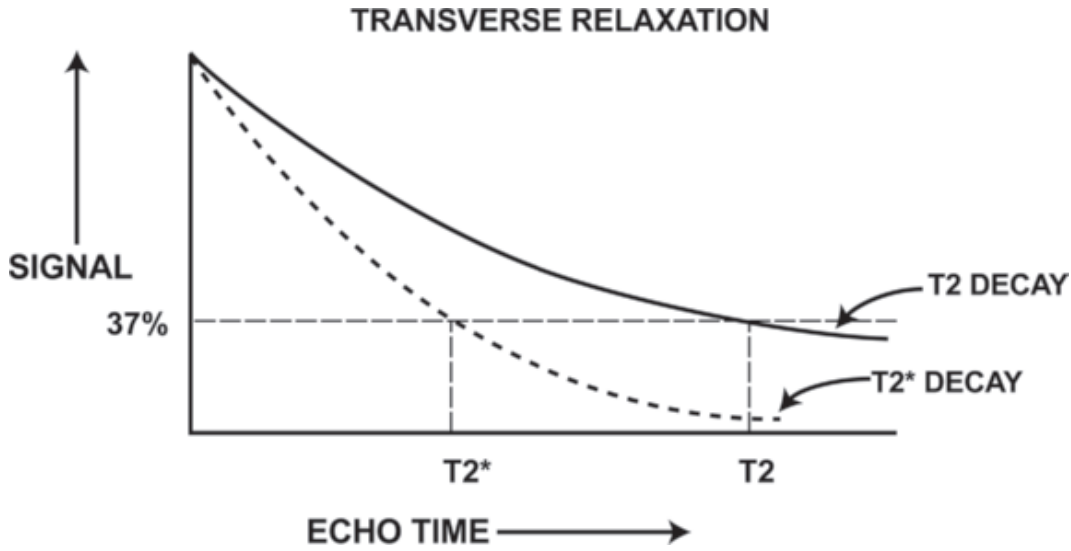
GRE görüntülemeye başlangıçta uygulanan RF pulsu 1-90 derece arasında seçilir. Buna flip-angle (sapma açısı) denir. Böylelikle net magnetizasyon vektöründe transvers plan üzerinde kısmen sapma oluşturulur. SE sekansından farkı 180 derece RF pulse'ı yerine TE/2 zamanında gradient kullanılarak protonların refaze olması sağlanır.³⁰ Gradient kullanılarak transvers magnetizasyon defaze (negatif gradient) veya refaze (pozitif gradient) edilir. SE sekanslarında T2 relaksasyonu söz konusu iken GRE sekanslarında T2* relaksasyonundan söz edilir.³¹ Gradient eko sekansların dezavantajı lokal manyetik alan inhomojenitelere daha duyarlı olmasıdır. Fakat bu dezavantaj dokularda düşük miktarlarda demirin tespitinde spin ekodan daha duyarlı olmasını sağlamaktadır.

2.6.3 T2/T2* Relaksasyonu

RF pulsu ile protonların net vektörü olan longitudinal magnetizasyonunda sapma oluşturulup transvers düzlemde transvers magnetizasyon oluşturulur. Transvers planda transvers magnetizasyon kendi eksenini etrafında Larmor frekansında döner ve defaze olmaya başlar. Transvers magnetizasyon azalır ve longitudinal magnetizasyon artar. Transvers magnetizasyonda azalma olayına transvers relaksasyon denir. Transvers relaksasyona T2 veya T2* relaksasyon adı verilir. Transvers relaksasyonun %37'sinin olduğu zamana relaksasyon zamanı denir.³²

Spin-eko sekansında defaze işlemi 180 derece RF pulsu ile sonlandırılır. Böylelikle T2* relaksasyon oluşumu engellenir ve spin-eko görüntülemeye gerçek T2 relaksasyon izlenir. GRE sekanslarında 180 derece RF pulsu uygulanmadığından transvers relaksasyon, manyetik alan inhomojeniteleri nedeniyle oluşan T2* relaksasyonundandır ve T2* relaksasyon süresi, T2 relaksasyon süresinden daha kısadır(Şekil 4).³²

Şekil 4: T2 ve T2* relaksasyon eğrilerinin grafiği ³²



2.7 Demir Yüğü Görüntüleme

Demir MRG inceleme ile direkt ölçülemez. MRG demirin dokuda oluşturduğu lokal manyetik inhomojeniteyi saptar. Hemosiderin, ferritin gibi yüksek molekül ağırlıklı demir kompleksleri ile su molekülleri arasındaki etkileşim sonucu oluşan lokal manyetik inhomojenite nedeniyle demir yoğunluğu fazla dokularda transvers magnetizasyon (T2 ve T2*) daha hızlı olur.³² Böylelikle demir içeren dokular MRG incelemede daha karanlık izlenir.

Dokuların siyahlaşması içerdiği demir konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. MR cihazı dokular arası kontrast farklılığı oluşturmak için farklı eko zamanlarında (TE) görüntüler oluşturabilir. Böylelikle dokular birbirinden ayırt edilebilir hale gelir. TE süresi uzadıkça bütün dokularda sinyal azalması olur, fakat demir içeren dokularda sinyal azalması daha fazla ve hızlı olur.²² Sinyal azalmasının hızı ölçülebilir ve bize organın demir yükü hakkında fikir verebilir.

2.7.1 Görüntüleme Metodları

Doku demir birikimini değerlendirmenin MR metodlarını iki grupta inceleyebiliriz. Her iki teknikte SE veya GRE sekansı kullanılabilir.

- a) Sinyal intensite oranı (signal intensity ratio)
- b) Relaksometri

a) Sinyal İntensite Oranı Metodu

Bu metod sadece karaciğerin değil dalak, pankreas, hipofiz bezi, kemik iliği ve lenf nodlarındaki demir yükünü saptamada kullanılabilir. Bu teknikte ROİ çizilerek ölçülen hedeflenen organın sinyal intensitesi, referans dokunun (yağ, kas vs.) sinyal intensitesine oranlanır. (Şekil 5) ROİ (Region of interest) ölçümü ile sinyal intensite ölçümleri aynı kesitte yapılmalıdır. Referans doku olarak genelde yaygın olarak bulunduğu ve homojen olması nedeniyle yağ seçilmektedir.²⁵

Karaciğer, pankreas gibi hacimce büyük organlarda birden fazla ROİ ölçümü yapılabilir. Fakat yerleştirilen ROİ'lerin vasküler yapılardan ve hareket artefaktlarından uzak yerleştirilmesine özen gösterilmelidir. ROİ ölçümlerinin ortalama sinyal intensitesi referans dokunun sinyal intensitesine oranı hesaplanır. SİO tekniğinde genellikle tek TE zamanı kullanılarak ölçüm yapılabildiğinden ileri siderozisli dokularda demiri saptama sensitivitesi düşmektedir.²⁵

b) Relaksometri Metodları

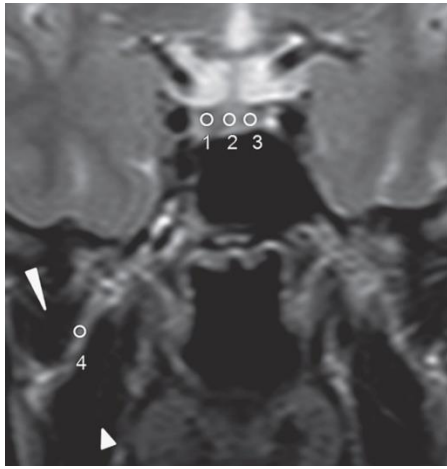
T2 Relaksometri Metodu

Bu teknikte TR sabit tutulup farklı TE zamanlarında görüntüler alınır. Multipl paralel 180 derece RF pulsarı gönderilir ve her RF pulsu sonrası eko oluşur. Böylelikle multi-eko spin eko görüntüler oluşturulur. Kullanıcı tarafından TE zamanı üzerinde değişiklikler yapılır. TE arttırıldıkça bütün dokularda sinyal kaybı belirginleşir. Hedeflenen bölgeden sinyal ölçümü yapıldığında artan TE zamanlarında sinyalin azaldığı ve dokuların siyahlaştığı gözlenir. Demir birikimi olan dokularda artan TE zamanlarında sinyal azalması daha hızlı olur.³³ Farklı ekodaki imajlarda incelenecek dokunun sinyal intensite ölçümleri yapılarak ortalama T2 relaksasyon zamanı hesaplanır.

T2* Relaksometri Metodu

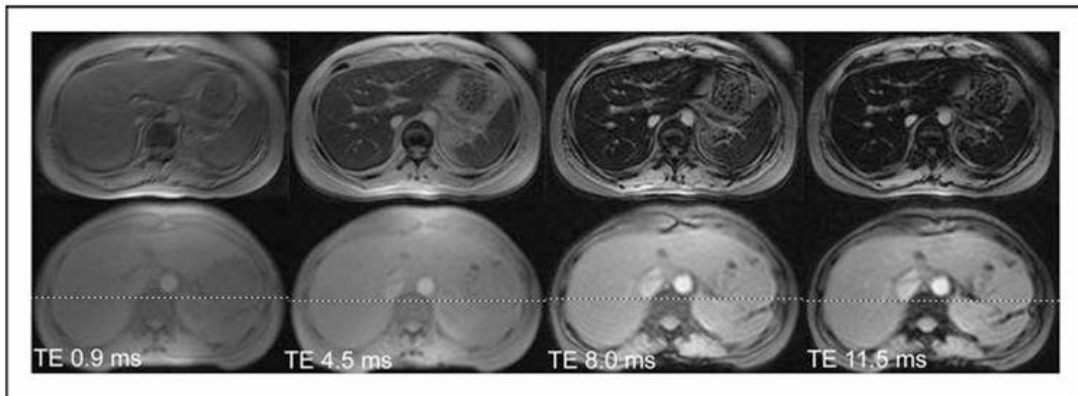
Bu teknikte T2* relaksasyon zamanı, farklı TE sürelerinde multipl gradient-eko görüntüleme yapılarak hesaplanır. Bu metodlar demiri saptamadaki sensitiviteyi arttırmak yanında inceleme süresini kısaltarak solunum ve kalp hareketlerini ortadan kaldırmak için geliştirilmiştir. T2* relaksometri metodu genellikle kardiyak demiri değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.⁵⁸

Demir ilişkili sinyal kaybı yarılanma sabiti olarak karakterize edilir. Daha önce de bahsedildiği gibi spin-eko sekansı kullanıldığında yarılanma sabiti T2, gradient eko sekansı kullanıldığında yarılanma sabiti T2* olarak adlandırılır. Genellikle dokuların sinyal kaybı yarılanma sabitinden ($T2/T2^*$) ziyade hız olarak ($Rate=R2/R2^*$) ifade edilir. Relaksasyon hızları yarılanma sabitinin karıştıdır ve $R2=1000/T2$, $R2^*=1000/T2^*$ şeklinde hesaplanır. T2 ve T2* değerleri ms olarak ifade edildiğinden 1000 faktörü hesaplamaya eklenir ve böylece relaksasyon hızları Hertz (ya da sec^{-1}) olarak ifade edilir. Dokuların demir yoğunluğu R2 değerleri doğru orantılı olarak artar. Yani o dokuda demir birikimi ne kadar fazlaysa R2 o denli yüksek olur.

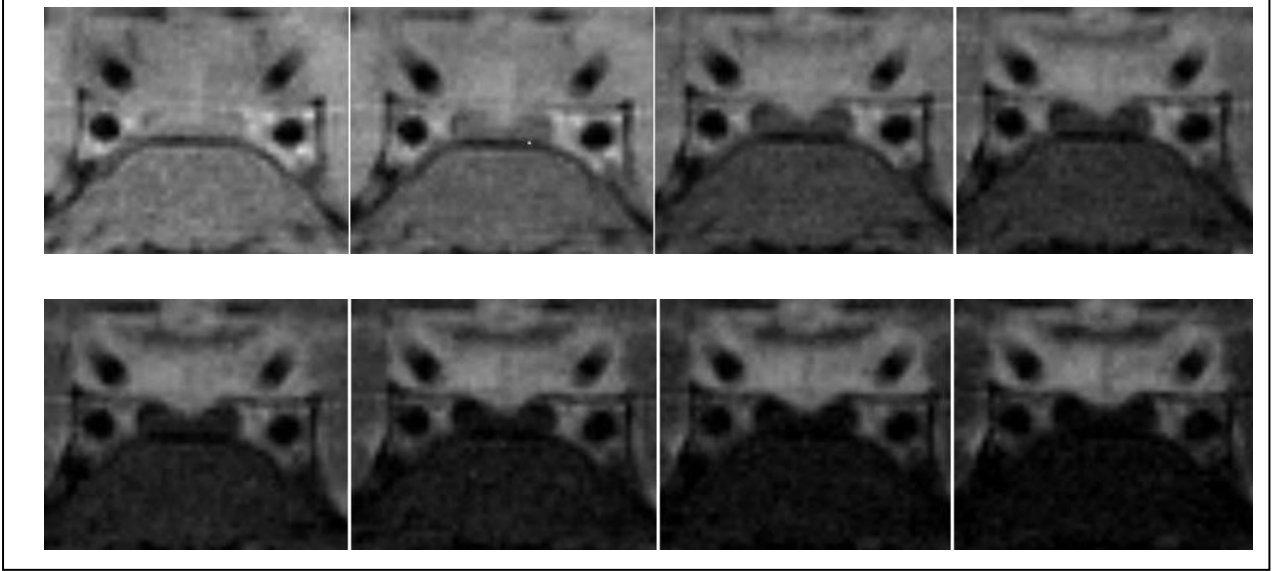


Şekil 5: Sinyal intensite oranı tekniği kullanılarak yapılan ölçüm örneği. T2 ağırlıklı koronal plan incelemede ilk 3 ROİ adenohipofiz üzerine yerleştirilip sinyal intensitelerinin ortalamaları alınmıştır. Referans doku olarak 4. ROİ nazofaringeal yağlı dokuya yerleştirilmiştir. Adenohipofizden hesaplanan ortalama intensite yağlı dokunun sinyal intensiteyi oranı hesaplanarak ölçüm yapılmıştır.³⁷

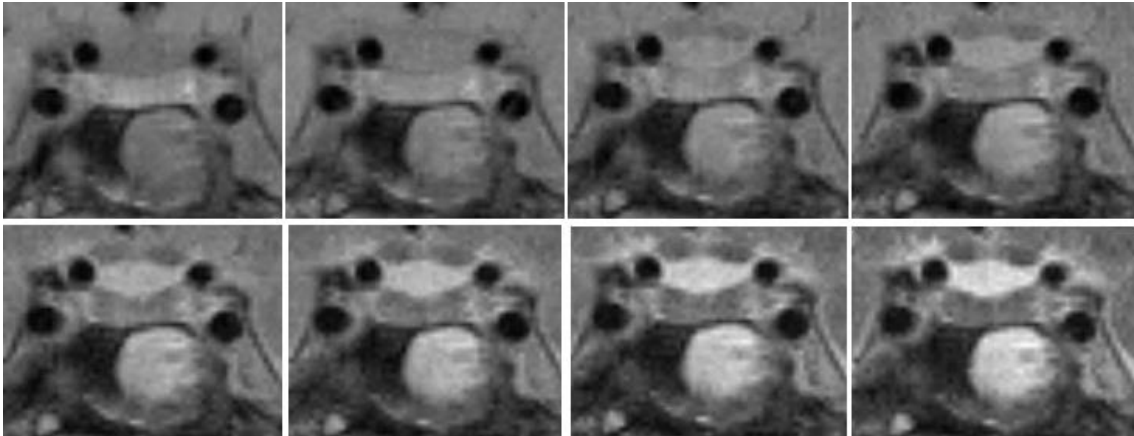
Şekil 6: 4 farklı TE ile elde edilmiş karaciğerin gradient eko sekanslarına ait görüntüler. İlk 4 imaj karaciğer demir yoğunluğu artmış olguya ait iken son 4 imaj normal olgunun karaciğer MR imajlarına aittir. Eko zamanı uzayınca bütün dokuların sinyali düşer fakat demir birikimi olan organlarda sinyal azalması daha hızlı olur.³³



Şekil 7: Bizim çalışmamızda β -talasemi major hastasında adenohipofiz bezine ait multi-eko spin-eko görüntüler. 8 farklı TE (TE: 15, 30, 45, 60 ,75, 90, 105 ve 120 ms) ile elde edilmiş spin-eko görüntülerde artan TE değerleri ile demir birikimine bağlı anterior hipofiz bezinde sinyal kaybı belirginleştiği dikkat çekmektedir.



Şekil 8: Bizim çalışmamızda sağlıklı bireyde adenohipofiz bezine ait multi-eko spin-eko görüntüler. 8 farklı TE (TE: 15, 30, 45, 60 ,75, 90, 105 ve 120 ms) ile elde edilmiş görüntülerde demir birikimi olmadığından artan TE değerlerinde sinyal kaybı daha az belirgindir.



2.7.2 Manyetik Alan Gücü Seçimi

Çoğu klinik görüntüleme 1,5 Tesla MRG cihazlarında yapılmış olup 1,0 ve 0,5 Tesla MRG cihazları da kullanılmıştır. Yakın zamanda demir birikimi tespiti 3 Tesla MRG cihazlarında da çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Manyetik alan gücü artışı ile $R2/R2^*$ değerleri de doğrusal artış göstermektedir. 1,5 Tesla MRG için oluşturulmuş kalibrasyon değerleri ve standardizasyon 3 Tesla MRG cihazlarına uygulanamaz. Storey ve ark. yaptıkları çalışmada 3 Tesla MRG cihazından hesaplanan hepatik ve kardiyak- $R2^*$ değerlerinin 1,5 Tesla cihazlarda hesaplanandan 2 kat yüksek olduğunu saptamışlardır.⁶⁰ 3 Tesla MRG cihazları 1,5 Tesla cihazlardan 2 kat fazla SNR sağlamasına karşın iki önemli dezavantajı vardır. İlki susceptibility artefaktı 1,5 teslaya göre fazladır. Bu durum hipofiz gibi manyetik olarak inhomojen bölgede yerleşmiş organların demir birikimi açısından değerlendirilmesinde yanlış sonuçların çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca $R2/R2^*$ oranlarının artması ile ölçülebilecek maksimum demir seviyesi 1,5 tesla cihazlara göre azalmaktadır. Özellikle karaciğerde yoğun demir düzeyi ölçülebilir seviyenin üzerine çıktığında yanlış sonuçlar verebilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Ekim 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında bölümümüzde hipofiz ve karaciğer MRG tetkikleri elde olunan transfüzyon bağımlı beta-talasemi major tanılı yaşları 19 ile 30 arasında değişen 38 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak yaşları 20 ile 30 arasında değişen 17 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı bireylerin dahil edilme kriterleri nörolojik muayenelerinin normal olması, öyküsünde nörolojik hastalık, beyin travması, operasyon ya da malignite öyküsünün olmaması, pitüiter disfonksiyon ile ilişkili büyüme gelişme geriliği, pubertal duraklama, infertilite, hipofiz bezinde adenom, empty sella gibi patolojilerinin olmamasıdır.

Olguları üç gruba ayrılmıştır: Beta-talasemi major hastası olup klinik ve biyokimyasal hipogonadizm bulguları olanlar A grubuna, beta-talasemi major hastası olup klinik ve biyokimyasal olarak normal pubertal gelişime sahip olanlar B grubuna, tamamen sağlıklı kontrol grubu ise C grubuna dahil edilmiştir. A grubunun oluşturulmasında ele alınan kriterler şunlardır:

- a) Hastaların halen puberteye girmemiş olması ya da puberte gelişimde duraksama olması
- b) Biyokimyasal incelemelerde HH'e işaret eden serum FSH, LH, östrodiol/testosteron seviyelerinin düşük olması
- c) HH nedeniyle hali hazırda seks hormonu replasman tedavisi alıyor olması

Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşını doldurup halen puberte başlangıcı bulguları göstermeyen olgular gecikmiş puberte olarak adlandırılır. Bu nedenle çalışmamızda olguların 14 yaşından büyük olmaları dikkate alındı. Beta-talasemi major tanılı olgular puberte gelişimi muayenesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı doktorlarınca yapıp dosyalarına işlenmiş olup olguların hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. TM olgularının hepsinden MRG çekimini takiben 1 hafta içinde serum FSH, LH düzeyleri kadın olgulardan östrodiol seviyeleri, erkek olgulardan total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri bakıldı. Klinik ve biyokimyasal olarak uyumsuzluk olup herhangi bir gruba dahil edilemeyen olgular çalışmadan çıkartıldı. Hastalarla ilgili laboratuvar verileri hastane veri tabanından retrospektif olarak elde olundu. Çalışma öncesinde Ege Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı.

3.2 Yöntem

Olguların hipofiz ve karaciğer görüntülenmesi 1,5 tesla (T) MRG (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) cihazında yapıldı. Beta-talasemi major olgularına aynı seansta hipofiz ve karaciğer MRG görüntülenmesi yapıldı. Kontrol grubuna ise sadece hipofiz MRG incelemesi yapıldı.

Olguların hipofiz bezini relaksasyon hızlarını hesaplamadan önce değerlendirmek ve kesitin adenohipofiz üzerinden geçtiğini emin olmak için sagittal planda T1 ağırlıklı görüntüler (TR, 450 ms; TE, 13 ms; kesit kalınlığı 3 mm; FOV, 200 mm) alındı.

Hipofiz R2 değerlerini hesaplamak için MRG inceleme protokolü koronal planda single-slice, multi-eko spin eko (TR, 2000 ms; TE, 15 ms, 30 ms, 45 ms, 60 ms, 75 ms, 90 ms, 105 ms ve 120 ms; FOV, 200 mm; kesit kalınlığı 3 mm, matriks boyutu 256x256) sekansı kullanıldı. Görüntüleme süresi 8 dakika 36 saniye idi. Sagittal T1 ağırlıklı görüntülerden faydalanılarak ölçüm yapılacak kesitin nörohipofizi içermeyecek şekilde adenohipofiz üzerinden geçmesine dikkat edildi.

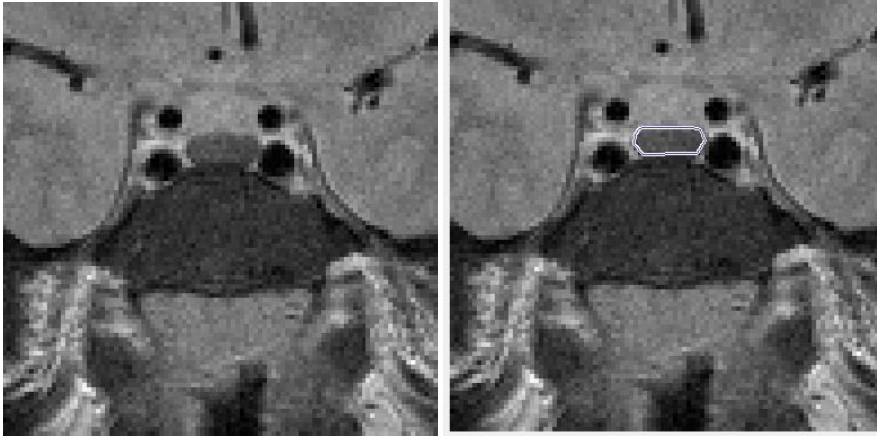
Karaciğer R2 değerlerini hesaplamak için MRG inceleme protokolü olarak aksiyal planda nefes tutmalı multi-slice single spin eko (TR, 300 ms; TE, 3.8 ms, 6 ms, 9 ms, 12 ms, 15 ms ve 18 ms; FOV, 420 mm; kesit kalınlığı 10 mm; matrix boyutu 80x256) sekansı kullanıldı. Görüntüleme süresi 1 dakika 24 saniye idi.

3.3 MRG Analizi

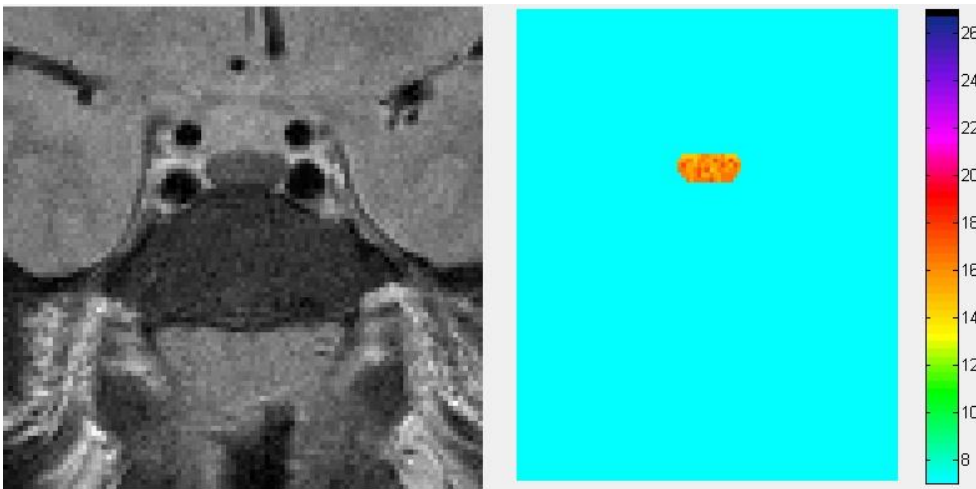
Hipofiz ve karaciğer R2 hesaplamaları İron Analysis 1.0 programı (Dr. John Wood'un izniyle, Los Angeles, USA) ile yapıldı. 8 farklı eko zamanında koronal planda elde olunan görüntülerden tek bir ekodaki imajda adenohipofiz konturlarını aşmayacak şekilde ROI çizildi. (Şekil 9) İron Analysis 1.0 programı ile kalan 7 eko zamanındaki imajlara ROI çizimleri otomatik olarak atandı ve 8 farklı eko zamanında elde edilmiş görüntülerden ortalama değerler hesaplandı. (Şekil 10) Biz çalışmamızda istatistiksel olarak daha güvenilir olduğu için median değerleri kullanmayı uygun bulduk. Böylelikle median hipofiz-R2 relaksasyon hızları hesaplandı.

Karaciğer R2 değerlerini hesaplamak için aksiyal planda elde olunan görüntülerden tek bir ekodaki imajlarda karaciğer konturları ROİ ile çizildi. ROİ alanı içinde solunum, pulsasyon artefaktları ile vasküler yapıların olmamasına dikkat edildi. İron Analysis 1.0 programı ile diğer eko zamanında elde olunan imajlara çizdiğimiz ROİ otomatik olarak işlendi ve ortalama değerler hesaplandı. Yukarda bahsettiğim gibi karaciğer için median R2 relaksasyon hızlarını kullanmayı uygun bulduk.

Şekil 9: Adenohipofiz konturlarını aşmayacak şekilde ROİ çizimi



Şekil 10: İron Analysis 1.0 programı ile hipofiz-R2 analizi. Tek ekodaki imajda çizilen ROİ İron Analysis 1.0 programı ile otomatik olarak diğer ekodaki imajlara atandı ve hipofiz-R2 relaksasyon hızı hesaplanıp hipofizin ölçülen R2 değeri renk skalası üzerinde oluşturuldu.



3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların verileri istatistiksel değerlendirmeye alındı. İstatistiksel veriler IBM SPSS V.21 istatistik programı ile elde edildi.

Olguların hipofiz R2 değerleri hesaplandıktan sonra A ve B grubu arasında, A ve C grubu arasında, B ve C grubu arasında hipofiz R2 değerleri karşılaştırıldı. Verilerin normallik testi olarak Shapiro-Wilk testi kullanıldı. 3 grup arasında verilerde anlamlı farklılık ONE WAY ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) testi ile araştırıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

A ve B grubunu oluşturan olguların karaciğer R2 ve serum ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık araştırıldı. Verilerin normallik testi olarak Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler normal dağılmadığı için non-parametrik hipotez testi Mann Whitney U-Testi ile yapıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

A ve B grubunda grup içi hipofiz ve karaciğer R2 değerleri arasında korrelasyon hesaplandı. Verilerin normallik testi olarak Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler normal dağılmadığı için non-parametrik korelasyon yöntemi olan Spearman's rho katsayısı ile korelasyon hesaplaması yapıldı, $p < 0.01$ anlamlı kabul edildi.

A ve B grubunun hipofiz ve karaciğer R2 değerleri ile serum ferritin değerleri arasında korrelasyon non-parametrik korelasyon yöntemi olan Spearman's rho katsayısı ile hesaplandı; $p < 0.01$ anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında takip edilen ve düzenli kan transfüzyonları alan 38 beta-talasemi major hastası dahil edildi. 38 talasemi major hastasının 18'sinde klinik ya da biyokimyasal hipogonadotropik hipogonadizm bulguları mevcut olup bu olgular A grubunu (5 erkek, 13 kadın) oluşturdu. A grubunu dahil olan olguların yaşları 23-30 arasındaydı. Yaşları 19-30 arasında değişen 20 olguda klinik ve biyokimyasal hipogonadotropik hipogonadizm olmayıp B grubunu (10 erkek, 10 kadın) oluşturdu. Kontrol grubu olarak hiç bir sağlık problemi olmayan yaşları 20-30 arasında değişen 17 olgu (11 erkek, 6 kadın) çalışmaya dahil edildi.

A, B ve C gruplarının yaş ortalaması sırasıyla 25.94, 22.85, 26.18 olarak hesaplandı. Olguların demografik özellikler tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: Olguların demografik özellikleri

	Grup A	Grup B	Grup C
Olgu Sayısı	18	20	17
K/E	13/5	10/10	6/11
Yaş Aralığı	23-30	19-30	20-30
Yaş (Ortalama±SD)	25.94±2.23	22.85±3.15	26.18±2.45

A ve B grubunda olguların median hipofiz R2 ve karaciğer R2 relaksasyon hızları hesaplandı. A grubunun median hipofiz R2 relaksasyon değerleri 14 Hz ile 25.3 Hz arasında (ortalama, 18.11 Hz, SD, ±3.38 Hz), karaciğer R2 relaksasyon değerleri 46.7 ile 341.5 Hz arasında (ortalama, 124.35 Hz, SD, ±88,89 Hz) saptandı. B grubunun median hipofiz R2 relaksasyon değerleri 10.6 Hz ile 14.7 Hz arasında (ortalama, 12.08 Hz, SD, ±1.02 Hz), karaciğer R2 relaksasyon değerleri 34.7 ile 197.9 Hz arasında (ortalama, 75.74 Hz, SD, ±45.89 Hz) saptandı. C grubunda olguların sadece median hipofiz R2 relaksasyon hızları

hesaplandı ve 9.7 Hz ile 11.6 Hz arasında (ortalama, 10.73 Hz, SD, ± 0.52 Hz) değerler saptandı.(Tablo 5)

Tablo 5: Olguların hipofiz ve karaciğer R2 relaksasyon hızlarının minimum-maksimum ve ortalama değerleri

Hz olarak		A	B	C
Hipofiz-R2	(min-maks.)	14-25.3	10.6-14.7	9.7-11.6 Hz
Hipofiz-R2	(ortalama $\pm$ SD)	18.11 $\pm$ 3.38	12.08 $\pm$ 1.02	10.73 $\pm$ 0.52 Hz
Karaciğer-R2	(min-maks)	46.7-341.5	34.7-197.9	-
Karaciğer-R2	(ortalama $\pm$ SD)	124.35 $\pm$ 88.89	75.74 $\pm$ 45.89	-

ONE WAY ANOVA testi ile A, B ve C grubu arasında hipofiz R2 değerlerinde anlamlı farklılık araştırıldı. HH olan beta-talasemi major olgularında (A grubu) hipofiz R2 relaksasyon değerleri HH olmayan beta-talasemi major olgularına göre (B grubu) anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Grafik 1).

HH olmayan beta-talasemi major olguları (B grubu) ve sağlıklı kontrol grubu (C grubu) arasında hipofiz R2 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.052$) (Grafik 1).

A ve B grubuna dahil olan olguların karaciğer R2 relaksasyon hızları non-parametrik test olan Mann Whitney U-Testi ile karşılaştırıldığında A grubunun karaciğer R2 değerleri, B grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Grafik 2).

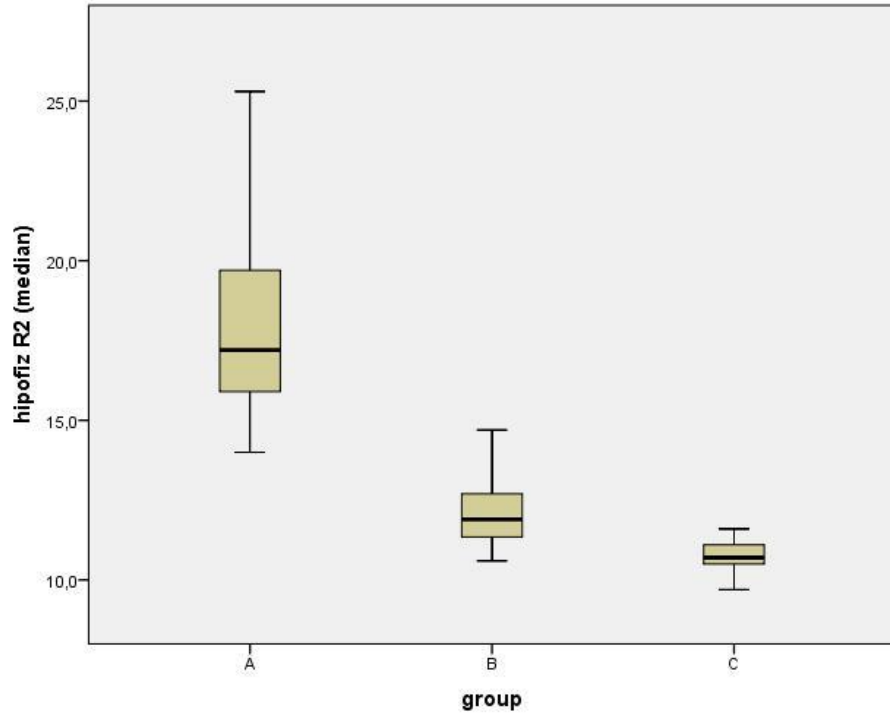
Hastane veri tabanından elde olunan A ve B grubunu oluşturan beta-talasemi major hastalarının serum ferritin değerleri 287 ng/ml ile 8696 ng/ml arasında değişmektedir (Normal aralık, 30-400 ng/ml). A grubunun serum ferritin değerleri B grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$) (Grafik 3)

A grubunda hesaplanan median hipofiz R2 değerleri ile karaciğer R2 değerleri arasında Spearman's rho katsayısı ile yapılan korelasyon analizi sonucunda anlamlı korelasyon

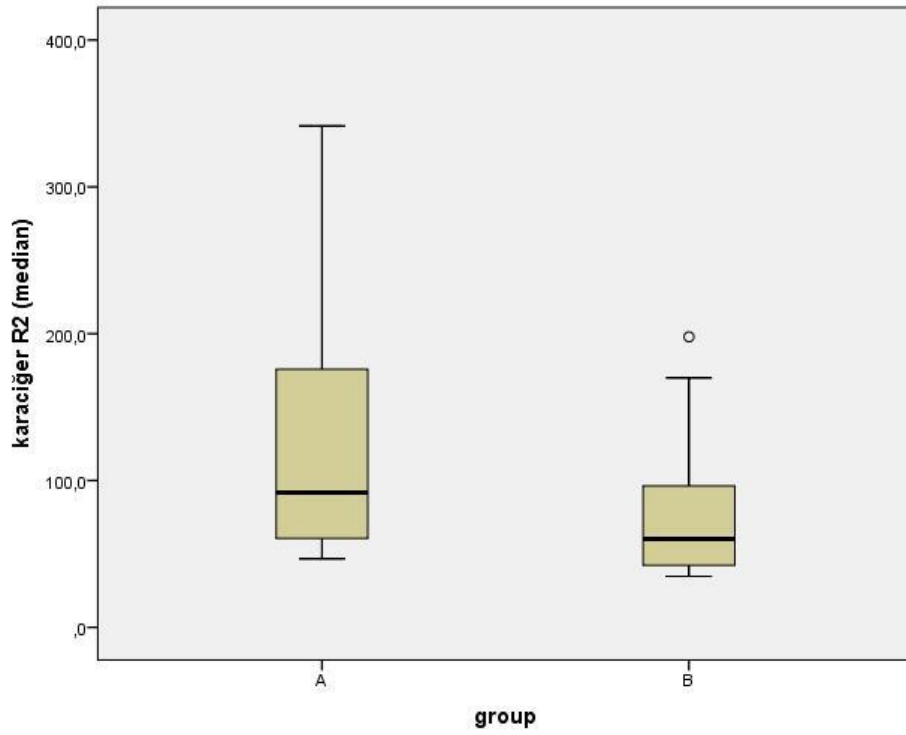
izlendi ($p<0.01$) (Grafik 4). Fakat B grubu için hipofiz-R2 ve karaciğer-R2 karşılaştırıldığında anlamlı korrelasyon saptanmadı ($p>0.01$).

Spearman's rho katsayısı ile beta-talasemi hastalarında (A+B) median hipofiz R2 değerleri ile serum ferritin düzeyleri arasında pozitif korrelasyon saptandı ($r=0.522$, $p<0.01$) (Grafik 5).

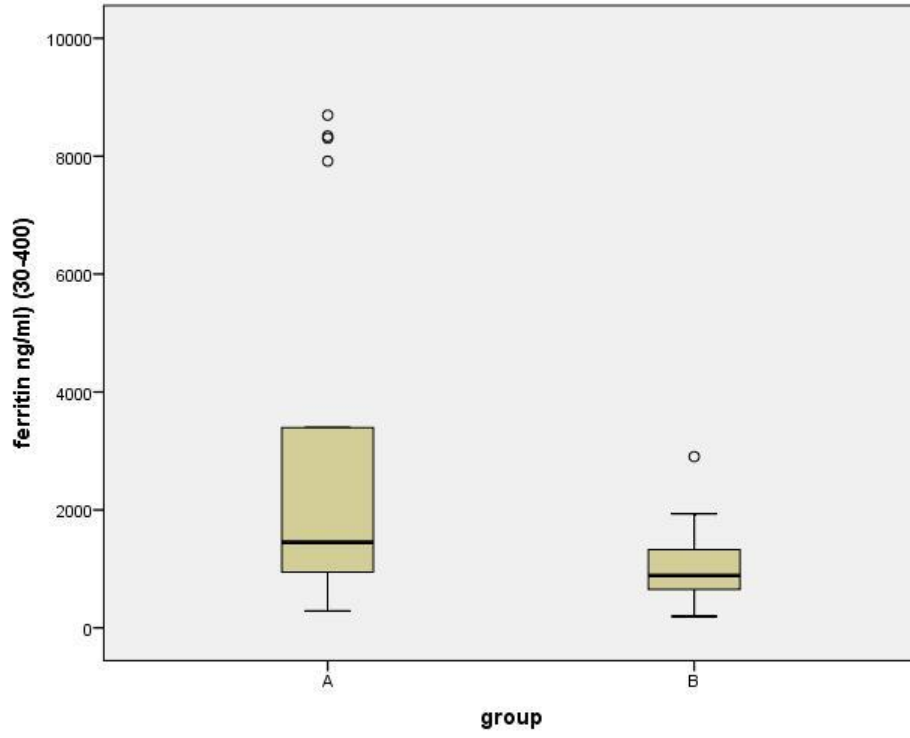
Beta-talasemi hastalarında karaciğer median R2 değerleri ile serum ferritin düzeyleri arasında pozitif korrelasyon izlendi ($r=0.681$, $p<0.01$) (Grafik 6).



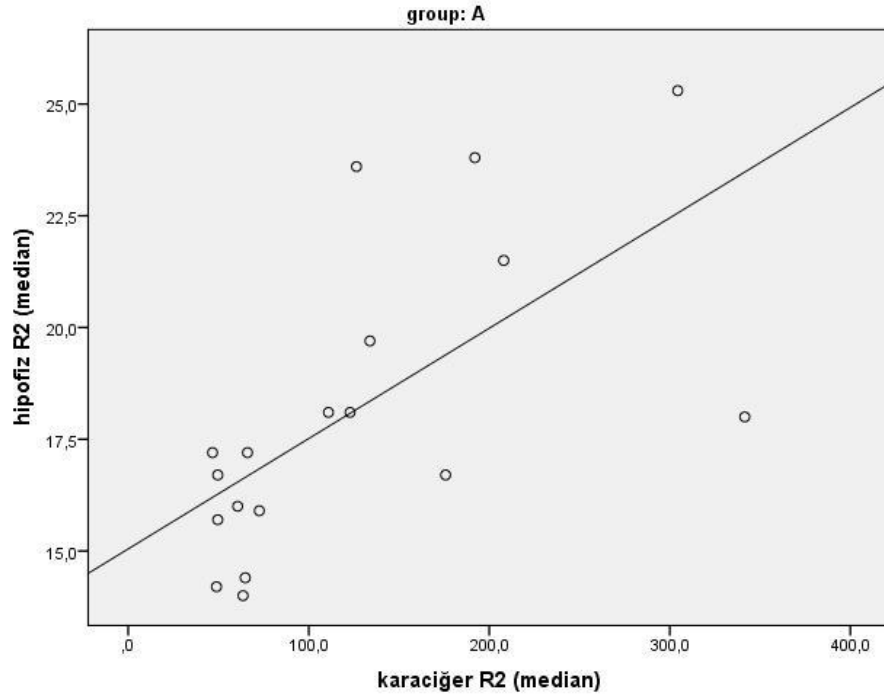
Grafik 1: A, B ve C gruplarında hipofiz median R2 değerleri box plot grafiği



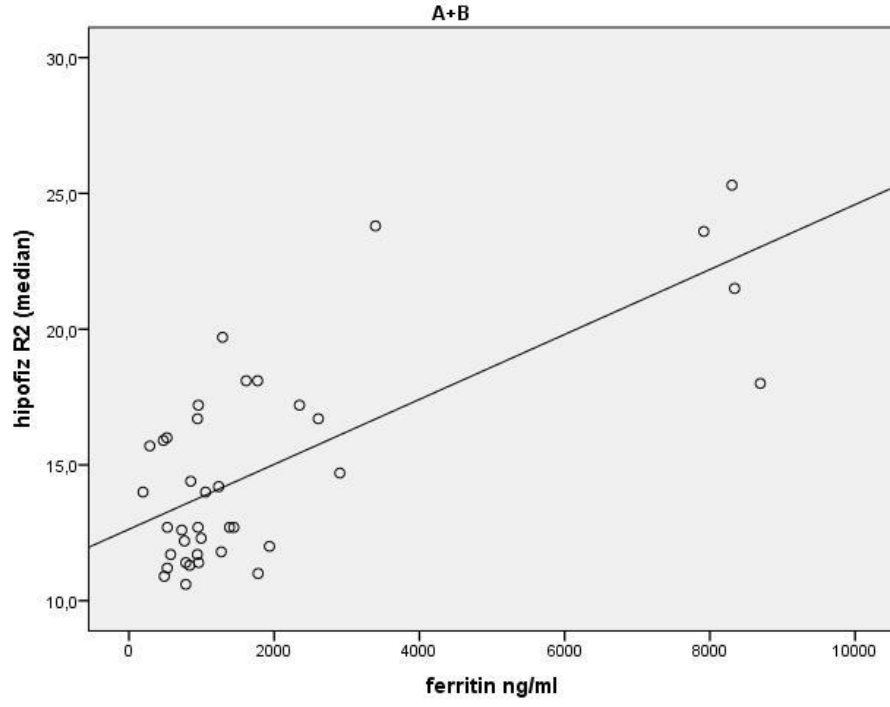
Grafik 2: A ve B grubunun karaciğer median R2 değerlerinin box plot grafiği



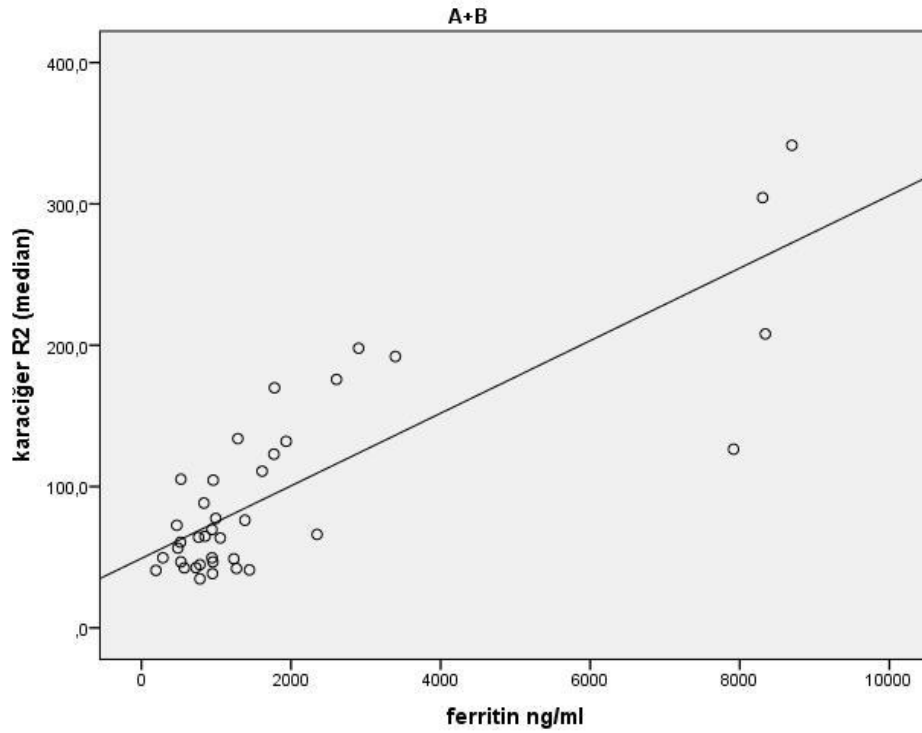
Grafik 3: A ve B grubunun serum ferritin değerlerinin box plot grafiği



Grafik 4: A grubunun median hipofiz R2 ve karaciğer R2 korrelasyon grafiği



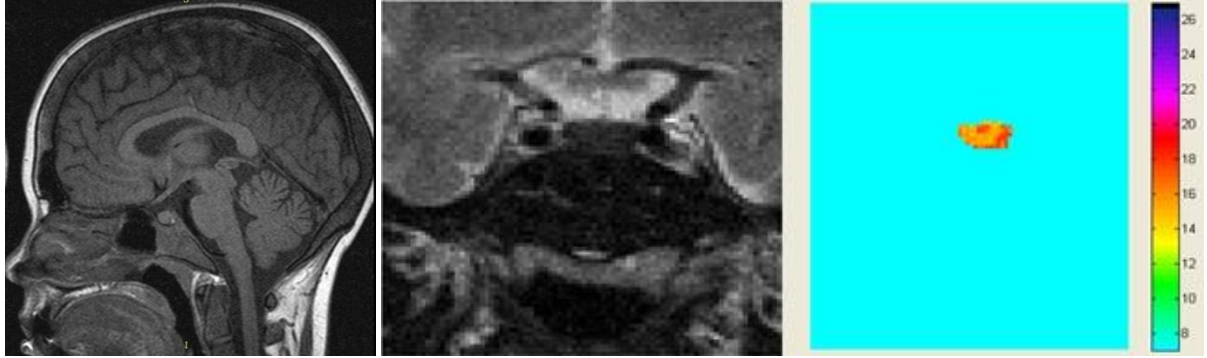
Grafik 5: Beta-talasemi major hastalarında (A+B grubu) median hipofiz R2 değerleri ile serum ferritin düzeyleri korrelasyon grafiği



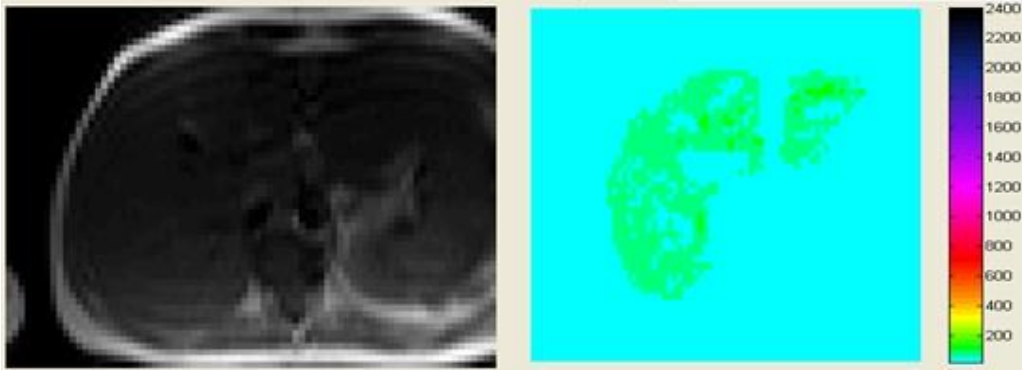
Grafik 6: Beta-talasemi major hastalarında (A+B grubu) karaciğer median R2 değerleri ile serum ferritin düzeyleri korrelasyon grafiği

V. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1



Hipofiz R2 haritası



Karaciğer R2 haritası

26 y TM hastası bayan olgu

Puberte Durumu: Primer Amenoreik

Hormon Tedavisi: (-)

Serum FSH, LH ve Östrodiol seviyeleri: Düşük

Serum Ferritin: 522 ng/ml (N:30-400) (TM hastasının 1000'in altında olması istenir)

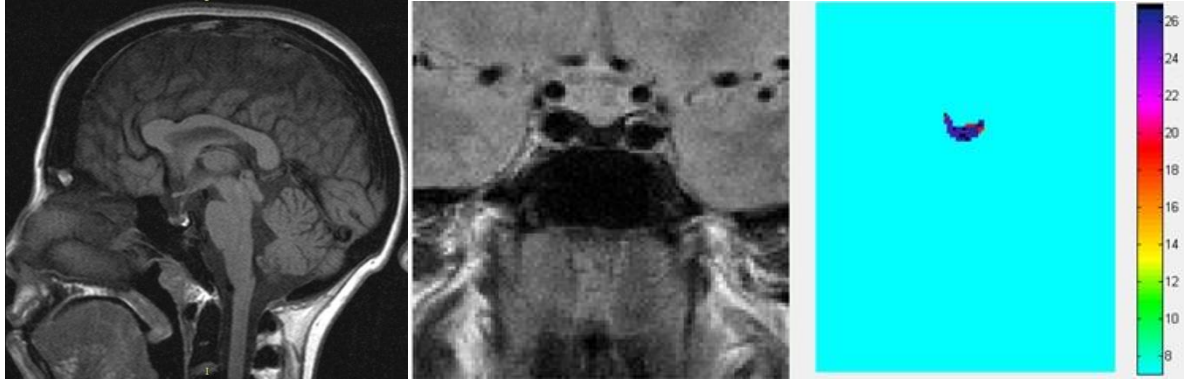
Median Hipofiz R2 değeri: 16 Hz

Median Karaciğer R2 değeri: 60,6 Hz (Tahmini LIC değeri=2,84-2,96 mg/g kuru ağırlık)

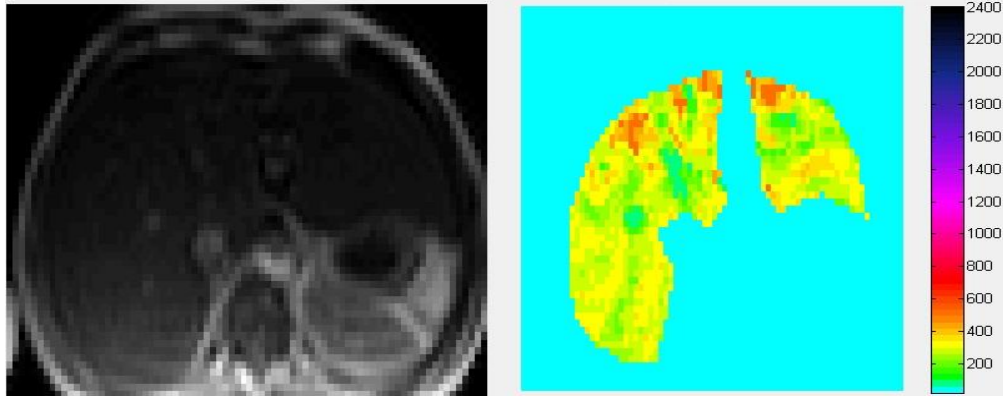
Normal LIC: (0,6-1,2 mg/g) Hedeflenen LIC değeri: (3,2-7 mg/g kuru ağırlık)

HH gelişmiş olguda olguda karaciğer demir yoğunluğu ve ferritin seviyeleri hedeflenen aralıktadır. Olguda pitüiter siderozis gelişimi engellenememiştir.

OLGU 2



Hipofiz R2 Haritası



Karaciğer R2 Haritası

27 y. TM hastası bayan olgu

Puberte Durumu: Primer Amenoreik

Hormon Tedavisi: (-)

Serum FSH, LH ve Östrodiol seviyeleri: Düşük

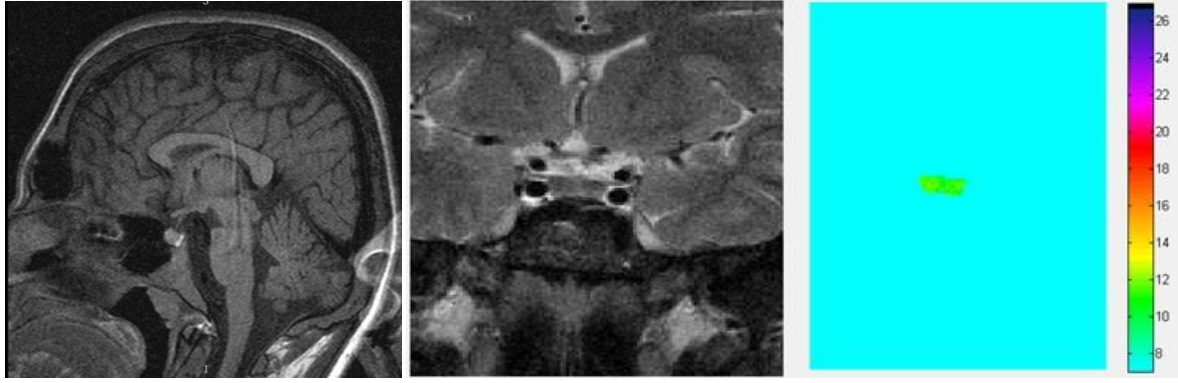
Serum Ferritin: 8305 ng/ml (N:30-400) (TM hastasının 1000'in altında olması istenir)

Median Hipofiz R2 değeri: 25,3 Hz

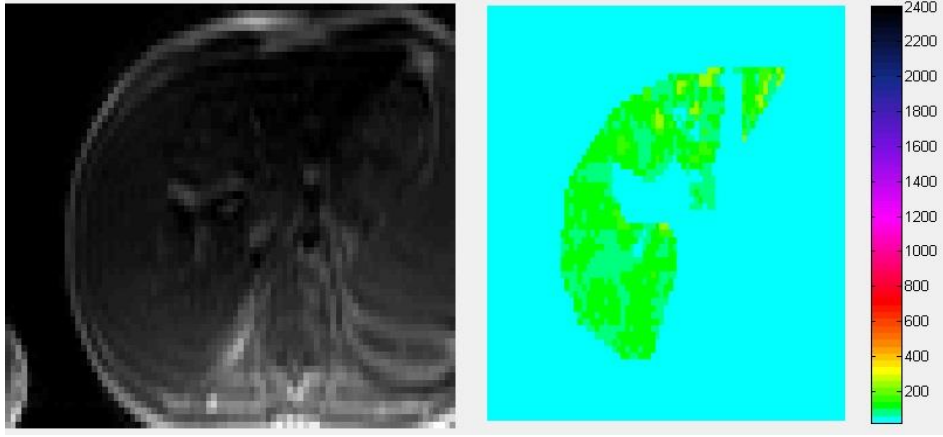
Median Karaciğer R2 değeri: 304,4 Hz (Tahmini LIC değeri=42,26-44,23 mg/g kuru ağırlık)

Bulgular çok şiddetli hepatik ve pitüiter siderozisi yansıtmaktadır. Serum ferritin düzeyleri belirgin yüksektir.

OLGU 3



Hipofiz R2 haritası



Karaciğer R2 Haritası

19 y. TM hastası erkek olgu

Puberte Durumu: Normal

Hormon Tedavisi: (-)

Serum FSH, LH, Total testosteron, Free Testosteron: Normal

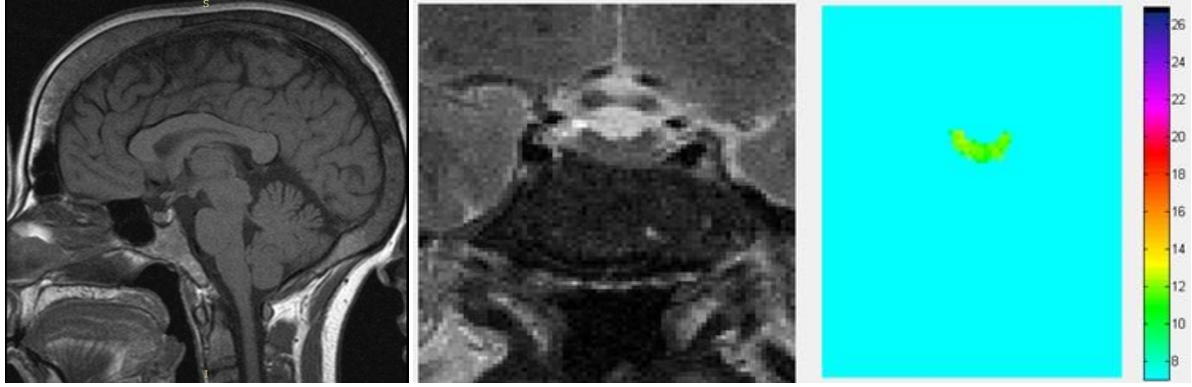
Serum Ferritin: 959 ng/ml (N:30-400) (TM hastasının 1000'in altında olması istenir)

Median Hipofiz R2 değeri: 11,4 Hz

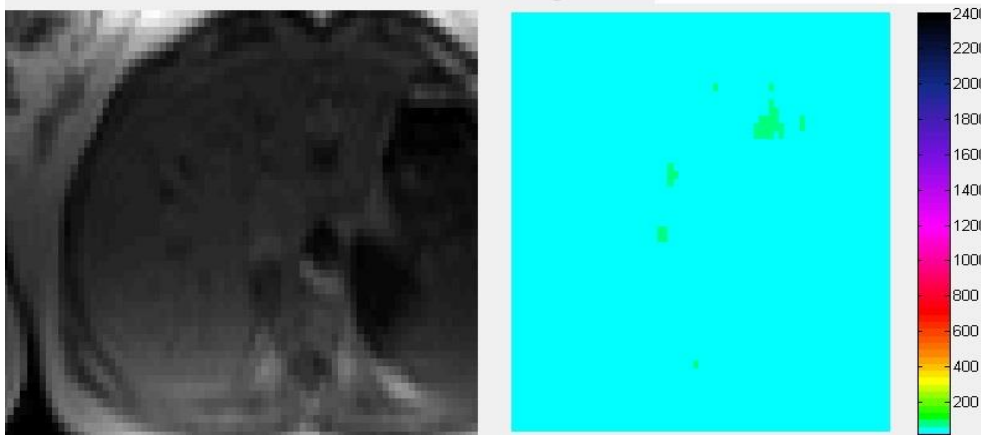
Median Karaciğer R2 değeri: 104,5 Hz (Tahmini LIC değeri=7,09-7,24 mg/g kuru ağırlık)

Muayenesinde ve lab. testlerinde HH bulgusu saptanmayan olguda henüz HH gelişmemiş olup karaciğer-R2 ve ferritin düzeyleri istenilen seviyelerin üst sınırı düzeyinde olup pitüiter siderozis ve diğer demir ilişkili komplikasyonlar açısından daha yakın klinik ve radyolojik takip gerekmektedir.

OLGU 4



Hipofiz R2 Haritası



Karaciğer R2 Haritası

26 y. TM hastası bayan olgu

Puberte Durumu: Normal

Hormon Tedavisi: (-)

Serum FSH, LH ve Östrodiol seviyeleri Normal

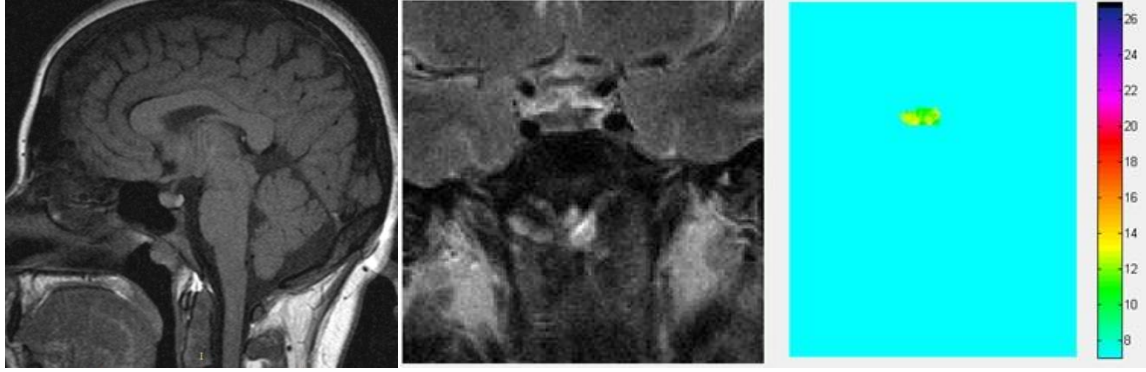
Serum Ferritin seviyesi: 574 ng/ml (N:30-400) (TM hastasının 1000'in altında olması istenir)

Median Hipofiz R2 düzeyi: 11,7 Hz

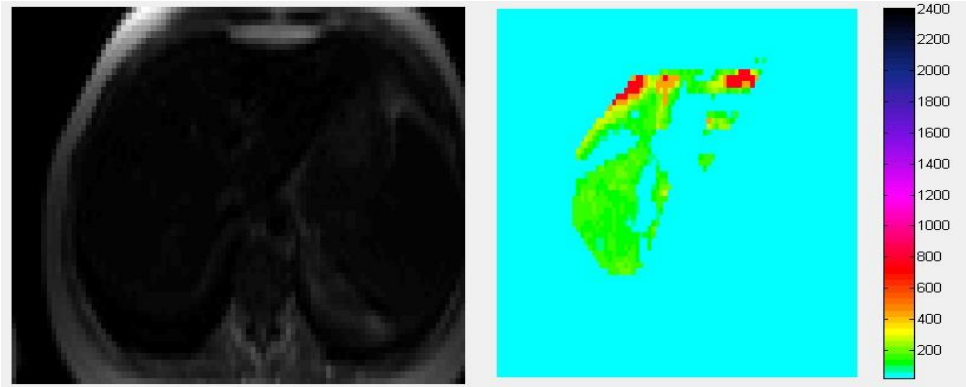
Median Karaciğer R2 düzeyi: 42,4 Hz (Tahmini LIC değeri=1,27-1,65 mg/g kuru ağırlık)

Puberte anormalliği olmayan TM olguda bütün değerler demir birikimi olmadığını göstermektedir.

OLGU 5



Hipofiz R2 Haritası



Karaciğer R2 Haritası

22 y. TM hastası bayan olgu

Puberte Durumu: normal

Hormon Tedavisi: (-)

Serum FSH, LH ve Östrodiol seviyeleri Normal

Serum Ferritin seviyesi: 1935 ng/ml (N:30-400)

Median Hipofiz R2 değeri: 12 Hz

Median Karaciğer R2 değeri: 132 Hz (Tahmini LIC değeri=10,8-16,80 mg/g kuru ağırlık)

HH gelişimi saptanmamış olguda karaciğer-R2 ve ferritin seviyeleri belirgin demir birikimini yansıtmaktadır. Olgunun hipofiz-R2 düzeyi siderozis gelişmediğini yansıtmamasına karşın karaciğer-R2 ve ferritin düzeylerinin yüksek olması nedeniyle pitüiter siderozis açısından risk altındadır. Olgunun daha yakın takibi ve gerekirse tedavi modalitelerinin gözden geçirilmesi gerekebilir.

OLGU 6

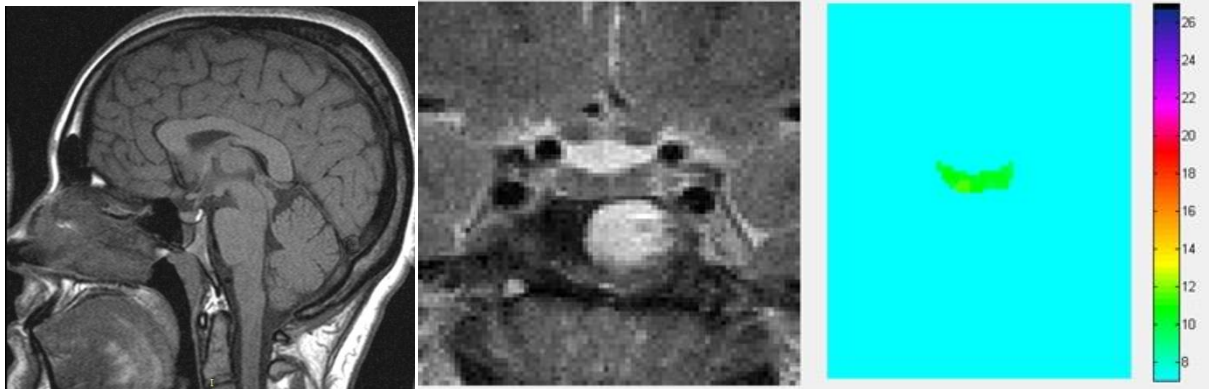


Hipofiz R2 Haritası

25 yaşından sağlıklı erkek olgu

Median Hipofiz R2 değeri: 11,0 Hz

OLGU 7



Hipofiz R2 haritası

27 yaşından sağlıklı bayan olgu

Median hipofiz R2 değeri: 10,5 Hz

VI. TARTIŞMA

β -talasemi major hastalarında tedavi amacıyla yapılan sık kan transfüzyonlarının komplikasyonu vücutta başta karaciğer olmak üzere kalp ve endokrin organlarda demir birikimidir. Demir sitotoksik olup hücre ölümüne ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır. Son yıllarda talasemili olgularda tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, genellikle dokuda siderozise sekonder gelişen endokrin komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır.

Olguların yaklaşık yarıya yakınında görülen ve en sık endokrin komplikasyon hipogonadotropik hipogonadizmdir. İtalya'dan Borgna-Pignatti ve ark.²¹ yaptıkları çalışmada beta-talasemi major hastalarının %54,7'sinde hipogonadotropik hipogonadizm, %10,8'sinde hipotiroidi, %6,4'ünde diabetes mellitus saptamışlardır. Vogiatzi ve ark.³⁴ endokrin komplikasyonlar üzerine yaptıkları çalışmada ise Kuzey Amerika'da yaşayan talasemi hastalarının %51,3'ünde hipogonadotropik hipogonadizm, %12'sinde hipotiroidi, %14,1'inde diabetes mellitus, %2,1'inde hipoparatiroidizm saptamışlardır. Hindistan'dan Ghosh ve ark.³⁵ yaptıkları çalışmada kız ve erkek talasemik hastalardaki en sık komplikasyon olarak hipogonadizmi erkeklerde % 52,28, kızlarda ise % 35,89 olarak saptamışlardır. Görüldüğü gibi hipofiz bezinde gonadotrop hücreler demirin sitotoksik etkisine en fazla duyarlı olan ve ilk olarak etkilenen hücrelerdir. Bu nedenle çalışmamızda klinik ve biyokimyasal olarak HH gelişmiş olması demir birikimine bağlı hipofiz harabiyetinin göstergesi olarak kabul edilmiş ve hasta grupları oluştururken bu durum dikkate alınmıştır.

Hipofiz bezinde demir birikimi kalıcı hasara neden olur ve şelasyon tedavileri ile hipogonadizm çoğunlukla geri döndürülememektedir. Bu nedenle beta talasemi majör hastalarında hipofiz bezinin MRG ile sıkı monitörizasyonu önem kazanmaktadır. Çalışmamızda beta-talasemi major hastalarında hipofiz MRG ile elde edilen hipofiz-R2 değerleri ile pubertal gelişim arasındaki ilişkiyi, TM hastalarında hipofiz-R2 değerlerini, sağlıklı kontrollerde hesaplanan hipofiz-R2 değerleri ile karşılaştırıp, karaciğerde demir birikimini ortaya koyan karaciğer-R2 değerleri ve serum ferritin gibi biyokimyasal parameterler ile korrelasyonu değerlendirdik. Böylelikle beta-talasemi major hastalarında hipofiz MRG'nin pitüiter siderozisi saptamadaki etkinliğini araştırdık.

Daha önce de bahsedildiği gibi TM hasta grubunu ikiye ayırdık. A grubunu HH klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalar oluştururken, B grubunu HH bulguları olmayan TM hastalarından oluştu. C grubuna tamamen sağlıklı kontrol olgular dahil edildi. ONEWAY ANOVA testi ile A grubundaki olguların yaşları B grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulundu. Yaşla birlikte pitüiter siderozisin arttığı bilinmektedir. Noetzli ve ark.⁷ 100 sağlıklı kontrolle yaptıkları hipofiz R2 değeri üzerine yaş ve cinsiyetin etkisine dair çalışmada 30 yılda hipofiz R2 değerinde 1 Hz artış olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle A ve B grubu arasında ortalama 3 yıllık fark göz ardı edilebilir olarak kabul edilmiştir.

Olguların hipofiz ve karaciğer MRG imajlarından Dr. John Wood tarafından geliştirilen İron Analysis 1.0 programı ile R2 değerleri hesaplandı. Çalışmamızda A grubunun hipofiz R2 değerleri, B grubunun hipofiz R2 değerlerinden anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Bulduğumuz sonuç literatürde Argyropoulou ve ark.⁵ 29 hasta ve Noetzli ve ark.³⁶ 56 hasta ile yaptıkları çalışmalarla uyumludur. Bu durum HH gelişecek kadar hipofiz harabiyeti oluşturmuş fazla miktarda demir birikimini işaret etmektedir ve beklediğimiz bir sonuç idi. Fakat B grubunun oluşturan HH gelişmemiş TM hastalarının hipofiz R2 değerleri (ortalama, 12.08 Hz, SD, ± 1.02 Hz), kontrol grubunun hipofiz R2 değerlerinden (ortalama, 10.73 Hz, SD, ± 0.52 Hz) hafif yüksek bulunmasına karşın istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmaması şaşırtıcı olmuştur ($p=0.052$). Hekmatnia ve ark.³⁷ 27 talasemi hastasında bizim kullandığımız relaksometri tekniği yerine sinyal/intensite oranı tekniğini kullanarak yaptıkları çalışmada HH gelişmemiş talasemi hastaları ile kontrol grubu arasında sayısal değerlerde farklılık olmasına karşın istatistiksel anlamlı farklılık saptamamış olup sonuç bizim çalışmamızdaki bulgumuzu destekler niteliktedir. Bunun en mantıklı açıklaması MRG ile saptanabilen paramanyetik etkiyle sinyal azalmasına neden olan demir eşik düzeyinin, sitotoksik etkiyle hücresel hasar ve disfonksiyona neden olan demir eşik düzeyinin altında olmasıdır.³⁷ Diğer bir deyişle gonadotropin hücrelerinde demir birikimi başlangıçta anlamlı fonksiyon bozukluğuna neden olmadan kademeli sinyal düşüşü ve hafif R2 yüksekliği oluşturmaktadır. Fakat eşik değeri aşıldığında sitotoksik hasara bağlı hücre disfonksiyonu ve ölümü gerçekleşmekte ve MRG’de sinyal kaybı hızlanmaktadır. Sekretuar fonksiyonların bozulması sonucu HH gelişmektedir.

Sağlıklı kontrol bireylerin median hipofiz-R2 ortalaması 10.73 ± 0.52 Hz olarak hesaplandı. Noetzli ve ark.⁷ 100 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada median hipofiz-R2 ortalaması 10.7 ± 0.88 hesaplanmış olup değerler bizim çalışmamıza oldukça yakındır.

A grubunun median hipofiz-R2 ortalaması 18.11 ± 3.38 Hz, B grubunun median hipofiz-R2 ortalaması 12.08 ± 1.02 Hz hesaplandı. Argyroupolou ve ark.⁵ hipogonadizm olan TM olgularda hipofiz-R2 24 ± 6 Hz, hipogonadizm olmayan TM olgularda hipofiz-R2 17 ± 4 Hz olarak hesaplamışlardır. TM hasta grubunda bizim saptadığımız hipofiz-R2 değerleri literatürdeki değerlere göre daha düşük bulunmuştur. Bu durumun literatürde ve bizim çalışmamızda manyetik rezonans görüntülemenin farklı cihazlarla ve farklı TR/TE değerleri ile yapılmış olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

TM hastalarında demir birikiminin ilk olduğu ve en fazla etkilenen organ karaciğerdir. Clark ve ark.³⁸ karaciğer biyopsisi ile ölçülen karaciğer demir yoğunluğu değerlerinin total vücut demir yükünün göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Fakat karaciğer biyopsisi invaziv olup rutin takipler için uygun bir teknik değildir. Birçok çalışmada karaciğerde siderozisin derecesini belirlemede MRG tekniklerinin güvenilir olduğu ortaya konmuştur.^{38, 39,40,41,42,43} Hemosiderin ve ferritinin paramanyetik etkilerinden dolayı MRG incelemede karaciğerde daha hızlı sinyal kaybı sonucu T2 relaksasyonunda azalma ve doğal olarak $R2=1/T2$ olduğundan R2 düzeyinde artış olarak yansır. Böylelikle hesaplanan karaciğer R2 değerleri vücut demir yükünün göstergesi olarak kullanılabilir. Bu nedenle çalışmamızda A ve B grubu için hesaplanan karaciğer R2 değerleri ile hipofiz R2 değerleri arasında anlamlı korrelasyon olup olmadığını araştırdık. A grubu içinde anlamlı korrelasyon izlenirken ($p < 0.01$) , B grubu için istatistiksel anlamlı korrelasyon saptamadık ($r = -0.52$, $p > 0.01$).

Bütün TM olgularının karaciğer-R2 ve hipofiz-R2 karşılaştırdığımızda zayıf korrelasyon saptadık ($r = 0.482$, $p < 0.01$). Zayıf korrelasyon A grubu içinde saptadığımız kuvvetli korrelasyonla ilişkili olabilir. Literatürde TM hasta grubunu içinde anlamlı korrelasyon saptayan ve saptamayan yayınlar mevcuttur. Noetzli ve ark.³⁶ 56 hastayla yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza bulgulara benzer şekilde anlamlı korrelasyon saptamalarına karşın Argyropoulou ve ark.⁴⁴ 36 talasemi hastasında yaptığı çalışmada anlamlı korrelasyon saptamadılar. Bizim çalışmamızda pitüiter disfonksiyonu olan A grubu içinde birkaç olguda karaciğer-R2 değerlerinde hafif yükselme olmasına karşın hipofiz-R2 değerleri belirgin yüksek saptandı. Olguların çoğu karaciğer-R2 değerleri yüksekliği yanında hipofiz-R2 değerleri yüksek saptananlardan oluştu. Yani karaciğer-R2 değerlerinin rutin takiplerde yüksek saptanması pitüiter siderosiz için risk faktörü olabilir. Karaciğer demir birikimini yansıtan karaciğer-R2 vücut demir yükünün göstergesi olarak kullanılabilmesine karşın özellikle pitüiter siderozis açısından risk altında henüz HH geliştirmemiş B grubu içinde

anlamli korrelasyon saptanmaması nedeniyle pitüiter demir birikimi hakkında sadece karaciğer-R2'ye bakarak değerlendirmenin yeterli olmayacağı düşüncesindeyiz.

Bu durumu karaciğer ve hipofiz bezinde demirin farklı kinetik etkileri olmasıyla açıklayabiliriz. Demir hipofiz bezinde hücrelere sadece transferin reseptörü aracılığıyla girebilirken, hepatositlere transferin reseptörü ve transferin reseptörü bağımsız birçok mekanizmayla girebilmektedir.⁴⁴ Hepatositlerin kan demir konsantrasyonlarına ve şelasyon tedavilerine verdiği cevap çok daha hızlıdır. Karaciğerde demir metabolizması daha dinamik iken hipofiz bezinde aynı dinamizm mevcut değildir. İlave olarak deferoksamin ile şelasyon tedavisinde oluşan intraselüler paramanyetik feroksaminin hepatositlerden atılımında aktif yollar olduğundan daha hızlı olmasına karşın hipofiz bezi gibi diğer organlardan feroksaminin uzaklaştırılması daha yavaş olmaktadır.⁴⁷ Sonuç olarak TM hastalarında sadece karaciğer MRG ile hesaplanan R2 değerleri ile hipofiz demir yoğunluğunun değerlendirilmesinin güvenilir olmayacağı kanaatindeyiz. Bunun için daha büyük serilerde araştırmalara ihtiyaç vardır.

TM hastalarında vücut demir yükünün monitorizasyonu için biyokimyasal marker olarak serum ferritin kullanılmaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi serum ferritin seviyeleri şelasyon tedavisine başlama zamanı ve tedavi protokollerinde belirleyici rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda TM hastalarında (A+B grubu) hipofiz R2 değerleri ile serum ferritin seviyeleri arasında Spearman's rho katsayısı ile orta derecede anlamlı korrelasyon saptandı ($r=0.522$, $p<0.001$). Christoforidis ve ark.⁴⁵ 30 TM hastasında yaptıkları çalışmada GRE sekanslarla elde ettikleri hipofiz T2* değerleri ile serum ferritin arasında orta derecede anlamlı korrelasyon bulmuşlardır. Anlamlı korrelasyon literatürde birçok yayında da saptanmıştır.^{5, 36, 44, 46}

SE ve GRE sekanslarla elde edilen karaciğer-R2/R2* relaksasyon hızlarının karaciğer biyopsisi ile ölçülen LIC (liver iron concentration) değerleri arasında güçlü korrelasyon mevcuttur. Yani karaciğer R2/R2* relaksasyon hızları karaciğer demir yükünü doğrulukla göstermede oldukça duyarlıdır.⁴³ Bizim çalışmamızda karaciğer-R2 relaksasyon değerlerini serum ferritin seviyeleri ile korrele ettiğimizde hipofiz-R2'ye kıyasla daha güçlü korrelasyon saptadık ($r=0.681$, $p<0.001$). Yine literatürde relaksometri teknikleri ve sinyal intensite oranı tekniği ile hesaplanan karaciğer-R2 ile serum ferritin arasında ilişki bulan ve bulmayan farklı yayınlar mevcuttur.^{43,46, 48, 49, 50} LAM ve ark.⁵⁰ 50 talasemi hastası üzerinde yaptıkları

çalışmada karaciğer T2* relaksasyon hızları ile serum ferritin arasından korrelasyon saptamışlardır. Voskaridou ve ark.⁴⁸ transfüzyon bağımlı 106 hasta (80 TM, 25 talasemi intermedia, 35 orak hücreli anemi hastası) üzerinde yaptıkları çalışmada karaciğer T2 relaksasyon hızları ile serum ferritin arasında güçlü bir korrelasyon bulmuşlardır. Christoforidis ve ark.⁵¹ ise 30 TM hastasında yaptıkları çalışmada serum ferritin ile hipofiz, karaciğer ve kardiyak MRG değerleri ile anlamlı korrelasyon saptanmadı. Fakat bu çalışmada karaciğer ve kardiyak değerler sinyal-intensite oranı tekniği kullanılarak karaciğer/yağ, kardiyak/yağ oranları ile hesaplandı. Hipofiz-R2 relaksasyon hızları ise sagittal T2A görüntülerden elde edildi ki bizim çalışmamızda koronal T2A görüntüler kullanılarak hipofiz-R2 değerleri hesaplandı. Wood JC ve ark.⁶ yaptıkları çalışmada koronal ve sagittal planda elden olunan hipofiz R2 değerlendirmesinde, iki planın birbirine üstünlüğü bulunmadığını belirtmesine karşın bizim de katıldığımız ve çalışmasında belirttiği gibi sagittal planda sadece pars distalis bölümü incelenebilirken koronal planda bezin büyük bölümünün değerlendirildiği aşıkardır. Bu nedenle koronal planda elde olunan görüntülerin hipofiz demir yükünün daha doğru yansıtacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda Grafik 3'ten anlaşıldığı gibi A ve B grubunda birçok olgunun serum ferritin düzeyleri birbirine yakın olmasına rağmen istatistiksel olarak A grubunun serum ferritin düzeyleri B grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Özellikle A grubunda 4 olgunun serum ferritin seviyelerinin belirgin yüksek (~8300 ng/ml) olduğu, A ve B grubu içinde diğer olgulara bakıldığında ise en yüksek serum ferritin seviyesinin 3395 ng/ml ölçüldüğü dikkat çekti.

Literatürde hipogonadizm gelişmiş TM hastalarının, hipogonadizm gelişmemiş TM hastalarına göre serum ferritin düzeyinin anlamlı yüksek saptamış yayınlar mevcuttur.^{35, 53, 54,56} Gamberini ve ark.⁵⁵ 273 TM hastası üzerine yaptıkları çalışmada endokrin fonksiyonlarla ilişkili temel risk faktörlerinin şelasyon tedavisine uyumsuzluk, yüksek serum ferritin seviyeleri ve transfüzyon tedavisine erken başlamanın olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle serum ferritin seviyelerinin yüksek olması pitüiter disfonksiyon ile ilişkili hipogonadizm gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilebilir, fakat tek başına ferritin düzeylerinin ölçümünün hipofiz demir yoğunluğu tespitinde kullanılamayacağı kanısındayız. Metafratzi ve ark.⁵² 41 TM hastası ve 58 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada TM hastalarında serebral korteks, putamen ve kaudat nukleusta kontrol grubuna göre daha yüksek R2 değerleri saptamışlardır. Aynı çalışmada R2 değerleri ile serum ferritin arasında korrelasyon

saptanmamış ve kan-beyin bariyerini geçmediğinden dolayı serum ferritinin serebral siderozis için iyi bir marker olamayacağını belirtmişlerdir. Tedavi uyumsuzluğu, sık kan transfüzyonları vb. gibi birçok nedenden dolayı serum ferritin düzeyleri yükselen olgularda pitüiter siderozise sekonder hipofizer disfonksiyon gelişim riskinden dolayı hipofiz MRG incelemesini faydalı bulmaktayız.

Çalışmamızda A ve B grubunun karaciğer-R2 relaksasyon hızlarını karşılaştırdığımızda A grubunda R2 değerleri B grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Grafik 2’de görüldüğü gibi A grubunda R2 değerlerinin, B grubuna kıyasla hafif yüksek olmasına karşın birçok olguda karaciğer-R2 değerlerinin birbirine yakın olduğu dikkat çekmektedir. A grubunda daha önce bahsedilen ferritin seviyeleri yüksek 4 olgudan 2’sinin karaciğer R2 değerlerinin 300’ün üzerinde olduğu ve ağır demir birikimi lehine olduğu dikkat çekti. Net bir neden ortaya konmamakla birlikte daha önce bahsedildiği gibi olguların tedaviye uyumsuzluğu, şelasyon tedavisine geç başlanma gibi faktörlerin sebep olduğu düşünüldü.

VII. SONUÇ

MRG’de multi-eko spin-eko sekanslar kullanılarak artan TE değerlerinde demir birikimi olan dokularda sinyal kaybı hızı hesaplanarak elde olunan R2 relaksasyon hızları ile hedeflenen organın demir birikimi değerlendirilebilir.

Biz çalışmamızda 38 TM hastasında ve 17 sağlıklı kontrol bireyde MRG ile hipofiz bezinde demir birikimini saptamadaki etkinliğini ve henüz HH geliştirmemiş TM olgularında HH gelişim riskini öngörmedeki başarısını araştırdık. TM hastalarından MRG ile hipofiz-R2 ve karaciğer-R2 değerleri ve sağlıklı bireylerden hipofiz-R2 hesaplandı. TM hastalarının serum ferritin seviyeleri elde olundu ve her hastanın puberte durumu klinik muayeneleri ve laborutar testleri ile değerlendirildi.

Yaptığımız analizlerde HH gelişmiş TM olguların hipofiz-R2 değerlerinin HH gelişmemiş TM olgularına göre anlamlı yüksek saptadık. Fakat HH gelişmemiş TM olgularının hipofiz-R2 ile sağlıklı bireylerin hipofiz-R2 değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. HH gelişmiş olgularda hipofiz-R2 ile karaciğer-R2 arasından anlamlı korrelasyon mevcut iken HH gelişmemiş olgu grubu içinde anlamlı korrelasyon saptamadık. Yine HH gelişmiş TM hastalarının karaciğer-R2 ve serum ferritin seviyeleri HH gelişmemiş TM hastalarına göre anlamlı yüksek bulundu. Serum ferritin seviyeleri ile hipofiz-R2 arasında orta derecede, karaciğer-R2 ile daha güçlü istatistiksel anlamlı korrelasyon saptadık.

Bu bulgular eşliğinde TM hastalarında hipofiz-R2 değerlerinin pitüiter siderozisi değerlendirmede değerli bir marker olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. MRG ile TM hastalarında pitüiter siderozis gelişimi monitörize edilebilir; biyokimyasal (serum ferritin seviyesi vb.) ve radyolojik (karaciğer-R2 vb.) parametreler ile kombine edilerek HH gelişim riski değerlendirilebilir. Rutin takiplerde hipofiz-R2 değerlerinin progresif yükselmesi ile HH gelişim riski artan olgularda daha farklı ve agresif tedavi modaliteleri tercih edilebilir. Böylelikle demir birikimine bağlı hipofiz harabiyeti ve buna sekonder gelişebilecek HH, hipotiroidi ve diabetes mellitus gibi endokrin disfonksiyonların gelişmesi engellenebilir. Bu olgularda in vivo olarak hipofiz bezinden biyopsi alma imkanı olmadığından elden edilen MRG verilerinin direkt kalibrasyonu mümkün değildir. İndirekt kalibrasyon değerlerinin saptanabilmesi için MRG tekniklerinin standardize edilip daha fazla hasta ve normal olgu serileri ile yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rund D, Rachmilewitz E, et al. Beta-thalassemia. N Engl J Med 2005; 353:1135–1146.
2. Jensen CE, Tuck SM, Old J, Morris RW, Yardumian A, De Sanctis V, et al. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta-thalassaemia. Eur J Haematol 1997; 59: 76–81 .
3. Schnall SF, Benz JEJ, et al. Abnormalities of hemoglobin. In: Mazza JJ, editor. Manual of clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 138–54.
4. Canatan D, Kose MR, Ustundağ M, Haznedaroglu D, Ozbas S, et al. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet 2006; 9:124–126.
5. Argyropoulou MI, Metafratzi Z, Kiortsis DN, Bitsis S, Tsatsoulis A, Efremidis S, et al. T2 relaxation rate as an index of pituitary iron overload in patients with beta-thalassemia major. AJRAm J Roentgenol 2000;175: 1567-1569.
6. Wood JC, Noetzi L, Hyderi A, Joukar M, Coates T, Mittelman S, et al. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. Ann N Y Acad Sci 2010;1202: 123–128.
7. Noetzi LJ, Panigrahy A, Hyderi A, et al. Pituitary iron and volume imaging in healthy controls. AJNR Am J Neuroradiology 2012; 33:259–265.
8. Hemoglobinopati ve Talasemi Eds: A Arcasoy, D Canatan,MR Köse, M Üstündağ. Ulusal Hemoglobinopati konseyi, 2. Baskı. 2003;11-19.
9. Canatan D, et al. Dünyada ve Türkiye’de Talasemi Ve Anormal Hemoglobinler Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. 2007;11-19.
10. Özyüncü Ö, Beksaç M.S. et al. Talasemi Ve Hemoglobinopatilerde Prenatal Tanı.Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. 2007;73-81.
11. Yazman D, et al. Medikal tedavi. 2003; cilt 1,bölüm: 875-879.

12. Cazzola M et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997;37(2):135-140.
13. Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Thalassaemia International Federation 2000.
14. Canatan D, et al. Hemoglobinopathy prevention program in Turkey. *Thalassemia Reports* 2011; 1(s2):e4.
15. Weatherall DJ and Clegg JB et al: The thalassemia syndromes.(4th edition). Blackwell Scientific Publications. Oxford.2001; 287-357.
16. Wolman LJ, et al. Transfusion therapy in Cooley's anemia.Growth and health as related long range hemoglobin level. *Ann NY Acad Sci* 1964;119,736.
17. Kavukçu S, et al. Olgu sunumları ile Çocuk Hastalıkları 2005; 596-597.
18. Yazman D. Talasemi Majörde Klinik.Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi; 2007:95-99.
19. Canatan D.Talasemi Transfüzyonunda Prensipler.Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi; 2007:101-107.
20. Aydınok Y, Yaprak I, Karakaş Z, Duru F, et al. Talasemide konvansiyonel tedavi. (Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse MR, Üstündağ M) *Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi*. 2. Baskı, Antalya, 2003;83-116.
21. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89(10):1187-1193.
22. Wood JC, et al. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 443-50.
23. Argyropoulou MI, Astrakas L, et al. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Radiol* 2007;37:1191–1200.

24. Aydınok Y, et al. Talasemi ve Hemoglobinopatiler : Tanı ve Tedavi. Antalya. 2007:159-173.
25. Vermynen C, et al. What is new in iron overload? Eur J Pediatr 2008, 167:377-81.
26. Wood JC, et al. Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging. Am J Hematol 2007; 82(Suppl 12): 1132–1135.
27. Ghugre NR, Gonzalez-Gomez I, Butensky E, Noetzli L, Fischer R, Williams R, Harmatz P, Coates TD, Wood JC, et al. Patterns of hepatic iron distribution in patients with chronically transfused thalassemia and sickle cell disease. Am J Hematol 2009; 84: 480–483.
28. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W, et al. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. Ann. N. Y. Acad. Sci 1054: 379-85, 2005.
29. Hahn EL, et al. Spin echoes. Phys Rev 1950;80:580-594.
30. Bitar R, Leung G, Perng R, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. Radiographics 2006; 26: 513-537.
31. Wood JC, Ghurge N, et al. MRI assesment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. Hemoglobin 2008;32:86-96.
32. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM, et al. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. Radiographics 2009;29:1433–1449.
33. Wood JC, et al. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. Curr Opin Hematol 2007; 14:183-190.
34. Vogiatzi M.G., E.A. Macklin, F.L. Trachtenberg, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. Br. J. Haematol. 2009;146: 546–556.
35. Ghosh S, Bandyopadhyay SK, Bandyopadhyay R, Roy D, Maisnam I, Ghosh MK, et al. A study on endocrine dysfunction in thalassaemia. J Indian Med Assoc. 2008 Oct;106(10):655-6, 658-9.

36. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2011 Nov 4.
37. Hekmatnia A, Radmard AR, Rahmani AA, et al. Magnetic resonance imaging signal reduction may precede volume loss in the pituitary gland of transfusion dependent beta-thalassemic patients. *Acta Radiol* 2010;51:71–77.
38. Clark PL, St. Pierre TG, et al. Quantitative mapping of transverse relaxivity (1/T2) in hepatic iron overload: a single spin-echo imaging methodology. *Magn Reson Imaging* 2000; 18:431–438.
39. Gomori JM, Horev G, Tamary H, et al. Hepatic iron overload: quantitative MR imaging. *Radiology* 1991; 179:367–369.
40. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris J, L'Hermine C, et al. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997; 168:1205–1208.
41. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994; 193:533–538.
42. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999 ;212:227–234.
43. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106: 1460-1465.
44. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Efremidis SC, et al. MRI of the liver and the pituitary gland in patients with beta-thalassemia major: does hepatic siderosis predict pituitary iron deposition? *Eur Radiol* 2003; 13:12–16.

45. Christoforidis A, Haritandi A, Perifanis V, et al. MRI for the determination of pituitary iron overload in children and young adults with beta-thalassaemia major. *Eur J Radiol.* 1997; 62:138–142.
46. 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;17:3025–3030.
47. Gatter KC, Brown G, Trowbridge IS, et al. Transferrin receptors in human tissues: their distribution and possible clinical relevance. *J Clin Pathol.* 1983; 36:539–545.
48. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2004; 126:736–742.
49. Papakonstantinou OG, Maris TG, Kostaridou V et al. Assessment of liver iron overload by T2-quantitative magnetic resonance imaging: correlation of T2-QMRI measurements with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. *Magn Reson Imaging* 1995; 13:967–977.
50. Lam WW, Au WY, Chu WC, Tam S, Ha SY, Pennell DJ et al. One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *J Magn Reson Imaging.* 2008; 28: 29– 33.
51. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, et al. Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:311–315.
52. Metafratzi Z, Argyropoulou MI, Kiortsis DN, et al. T(2) relaxation rate of basal ganglia and cortex in patients with beta thalassaemia major. *Br J Radiol* 2001; 74:407–410.
53. H.S. Al-Rimawia, M.F. Jalladb, Z.O. Amarinb, B.R. Obeidatb, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in adolescent females with betathalassemia major. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005; 90, 44—47.

54. Bielinski BK, Darbyshire P, Mathers L, Boivin CM, Shaw NJ, et al. Bone density in the Asian thalassaemic population: a cross-sectional review. *Acta Paediatr* 2001 Nov;90(11):1262-6. Review.
55. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. et al. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008 Oct;6 Suppl 1:158-69.
56. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jun;42(6):581-6.
57. Pennell DJ. et al. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassaemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1054: 373-8, 2005.
58. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, et al. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23:9–16.
59. Bulte JW, Miller GF, Vymazal J, Brooks RA, Frank JA, et al. Hepatic hemosiderosis in non-human primates: quantification of liver iron using different field strengths. *Magn Reson Med* 1997;37(4): 530–536.
60. Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, Wood JC, de Freitas RA, Rigsby CK, et al. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(3):540–547.