



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI ÇOCUKLARDA
KARACİĞER DOKUSUNDA DEMİR BİRİKİMİNİN T2* MR,
SERUM FERRİTİN VE ARFI (Acoustic Radiation Force
Impulse) ELASTOGRAFİ PARAMETRELERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Selami KABAN

RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Çağrı DAMAR

Haziran-2020

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI ÇOCUKLARDA
KARACİĞER DOKUSUNDA DEMİR BİRİKİMİNİN T2* MR,
SERUM FERRİTİN VE ARFI (Acoustic Radiation Force
Impulse) ELASTOGRAFİ PARAMETRELERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selami KABAN
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Çağrı DAMAR

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

Beta Talesemi hastalarında karaciğer
Dokusunda demir birikiminin T2*MR serum ferritin ve ARFI elatografi parametreleriyle
değerlendirilmesi

DR Selami KABAN

19.06.2020

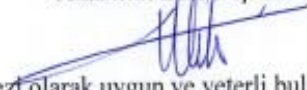
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı



Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Ahmet METE
Anabilim Dalı Başkanı



Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Dr.Öğr.Üyesi Çağrı DAMAR
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

1. Dr.Öğr.Üyesi Çağrı DAMAR
2. Dr.Öğr.Üyesi Seda Nida KARAKÜÇÜK(K.Maraş Sütçü İmam Üniv)
- 3- Dr.Öğr.Üyesi M. Sait MENZİLCİOĞLU



I.TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet METE, Doç. Dr. Feyza YILMAZ, Doç. Dr. Mehmet Hamdi ŞAHAN, Dr. Öğr. Üyesi Melih AKŞAMOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Sait MENZİLCİOĞLU'na ve birlikte çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma şükran ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması süresince desteği ve sabrından dolayı tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Çağrı DAMAR'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman olduğu gibi bu uzun ve meşakkatli yolculukta da yanımda olan sevgileri ve destekleriyle beni motive eden aileme ve dostlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Selami KABAN
Gaziantep 2020

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜRLER.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT.....	VII
V. KISALTMALAR	IX
VI. TABLO LİSTESİ.....	XI
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XII
VIII. GRAFİK LİSTESİ.....	XIII
IX. RESİM LİSTESİ.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ	3
2.1.1. Karaciğerin Lobar ve Segmenter Anatomisi.....	4
2.2. KARACİĞER HİSTOLOJİSİ	5
2.3. KARACİĞER FİZYOLOJİSİ	6
2.4. KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ.....	6
2.5. DEMİR METABOLİZMASI	7
2.5.1. Demir Emilimi ve Depolanması.....	7
2.5.2. Atılımı	11
2.5.3. Aşırı Demir Birikimi.....	11
2.6. TALASEMİ SENDROMLARI	12
2.6.1. Hemoglobin Yapısı.....	12
2.6.2. Talasemi Tanımı	14
2.6.3. Talasemi Hastalığının Tarihçesi	15
2.6.4. Sınıflandırma	15
2.6.5. Epidemiyoloji	15
2.6.6. Alfa Talasemi	16
2.6.7. Beta-Talasemi Hastalığı	16
2.7. BETA-TALASEMİ MAJOR.....	17
2.8. BETA-TALASEMİ TEDAVİSİ.....	18
2.8.1. Transfüzyon Tedavisi	18
2.8.2. Şelasyon Tedavisi.....	18

2.8.2.1. Desferoksamin (DFO)	19
2.8.2.2. Deferipron (DFP)	19
2.8.2.3. Deferasiroks	20
2.8.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	21
2.9. DEMİR YÜKÜNÜN BELİRLENMESİ.....	21
2.9.1. Serum Ferritin Düzeyi.....	22
2.9.2. Karaciğer Biyopsisi.....	22
2.9.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme	23
2.10. MRG TEKNİKLERİ	23
2.10.1. Spin-Eko (SE) Sekansı.....	24
2.10.2. Gradient-Eko (GRE) Sekansı	24
2.10.3. T2/T2* Relaksasyonu	25
2.11. DEMİR YÜKÜ GÖRÜNTÜLEME.....	25
2.11.1. Sinyal İntensite Oranı Metodu (SIR metodu)	26
2.11.2. Relaksometri Metodları	27
2.11.2.1. T2 relaksometri metodu:	27
2.11.2.2. T2* relaksometri metodu:	28
2.11.2.3. Hangi Relaksometri Yöntemi Tercih Edilmeli?	29
2.11.3. Manyetik Alan Gücü Seçimi	30
2.11.4. Karaciğer biyopsisi	30
2.12. ULTRASONOGRAFİ FİZİĞİ	31
2.12.1. Ultrason Dalgalarının Temel Özellikleri.....	32
2.12.1.1. Dalgaboyu ve Frekans	32
2.12.1.2. Ultrasesin Elde Edilmesi ve Yayılımı	33
2.12.1.3. Akustik Empedans	34
2.12.2. ULTRASES İLE İLGİLİ ÖZELLİKLER.....	35
2.12.2.1. Sesin Şiddeti.....	35
2.12.2.2. Ultrasesin Q faktörü	35
2.12.2.3. Ringdown	35
2.12.2.4. Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı.....	35
2.12.2.5. Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler	37
2.12.3. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı	38
2.12.3.1. Puls Jeneratörü	39
2.12.3.2. Çevirici (Transduser) ve Yapısı.....	39
2.12.3.3. Alıcı.....	39
2.12.3.4. Sinyal İşleyici ve Görüntüleme	40
2.12.3.5. Kayıt Ünitesi	40
2.12.4. Ultrasonografide Çözünürlük.....	40
2.12.4.1. Uzaysal Çözümleme (Rezolüsyon)	40
2.12.4.2. Kontrast Çözümleme (Rezolüsyon) ve Gürültü	41
2.12.5. Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod).....	42

2.12.5.1. A-MOD (Amplitüd Modu).....	42
2.12.5.2. M-MOD (“Motion”, Hareket Modu).....	42
2.12.5.3. B-MOD (“Brightness”, Parlaklık Modu).....	42
2.12.6. Ultrason Elastografi.....	43
2.12.7. Ultrason Elastografi Teknikleri.....	44
2.12.7.1. Strain (kompresyon) Elastografi.....	44
2.12.7.2. Shear Wave Elastografi.....	44
2.12.7.3. Transient Elastografi (TE).....	45
2.12.7.4. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI).....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. HASTA POPÜLASYONU	49
3.2. EKİPMAN VE GRİ-SKALA ULTRASONOGRAFİ -SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İNCELEMESİ.....	50
3.3. T2* MR GÖRÜNTÜLEMESİ.....	51
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	51
4. BULGULAR	52
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	59
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ	81
7. REFERANSLAR	82

III. ÖZET

BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI ÇOCUKLARDA KARACİĞER DOKUSUNDA DEMİR BİRİKİMİNİN T2* MR, SERUM FERRİTİN VE ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) ELASTOGRAFİ PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selami KABAN

Uzmanlık Tezi, Radyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr.Öğr. Üyesi Çağrı DAMAR

Haziran 2020, 96 sayfa

Amaç: Çalışmamızdaki amaç beta talasemi majör tanılı çocuklarda karaciğerde demir birikimini ve birikimin şiddetini değerlendirmede ARFI elastografiyi T2* MR ve serum ferritini ile karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkiyi incelemek.

Materyal Metod: Çalışmamızda retrospektif olarak Kasım 2018-Kasım 2019 tarihleri arasında hastanemiz pediatrik hematoloji bölümü tarafından beta talasemi majör tanısı ile takipli 18 yaş altı 40 hasta yer aldı. Hastaların hepsi transfüzyon ve şelasyon tedavisi alıyordu, ayrıca klinik ve laboratuvar olarak sistemik veya karaciğere lokalize ek hastalık bulgusu yoktu. Hastane veri sistemi üzerinden karaciğere yönelik MRG ve ARFI elastografi incelemelerine ulaşıldı. ARFI elastografi incelemesi Virtual touch tissue quantification (VTQ) yazılımı kullanılarak karaciğer segment 5-8'den seçilen 10 ayrı inceleme alanından shear wave hız ölçümü şeklinde yapıldı ve ortalama ARFI hız değeri alındı. MRG incelemesi 3Tesla MR cihazı (Philips Ingenia 3T) ile yapıldı. Demir birikimine yönelik multi TE gradient eko (T2*) sekansı kullanıldı. Demir yükünü belirlemek için karaciğer segment 5-8'den seçilen 10 ayrı inceleme alanından ROI yardımı ile ölçüm yapıldı ve ortalama değer alındı. Demir birikim şiddeti T2* MR değerlerine göre normal-hafif-orta-ağır olarak sınıflandırıldı. Hastane veri tabanı kullanılarak her hastanın serum ferritin değerlerine ulaşıldı. Serum ferritin değerleri için 10-58 ug/l aralığı normal sınırlarda kabul edildi. Karaciğerde demir birikimini değerlendirmeye yönelik T2* MR, ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri arasındaki ilişkiler istatistiksel açıdan incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 14'ü kız, 26'sı erkekti. Ortalama yaş ay cinsinden 136,25(±38,97) olarak bulundu. Karaciğerde demir birikimi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,638, p=0,878). T2* MR değerleri ile ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptandı (p=0,001, p=0,003). ARFI elastografi ile serum ferritin değerleri arasında pozitif

yönde güçlü şiddette bir ilişki saptandı ($p=0,001$). Hastalar karaciğerde demir birikim şiddetine göre gruplara ayrıldığında 4 hastada (%10) normal, 11 hastada (%27,5) hafif, 25 hastada (%62,5) orta şiddette demir birikimi tespit edildi. Ağır demir birikimi olan hastamız yoktu. Bu hasta grupları arasında ortalama ARFI elastografi ve ortalama serum ferritin değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,007$). Normal demir birikimli hasta sayısı az olduğundan dolayı normal ve hafif grup birleştirilerek orta gruba karşılaştırılmış ve bu iki grup arasında ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$, $p=0,03$). ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan (AUC) değerleri elde edildi (Güven aralığı: %95). Buna göre, ARFI elastografinin karaciğerde orta derecede demir birikimine bağlı parankimal hasarı belirlemek için bu iki grubu ayırmadaki optimal kesme değeri %88 sensitivite, %80 spesifite ile 1.29 m/sn olarak belirlendi. Serum ferritin değerinin bu iki grubu ayırmada optimal kesme değeri ise %80 sensitivite, %73 spesifite ile 1456 ug/l olarak belirlendi.

Sonuç: İlerleyici karaciğer hasarı gelişmesi riski orta ve ciddi karaciğer demir birikimi olan hasta gruplarında yüksek olduğu için bu hasta gruplarını belirlemek oldukça önemlidir. Karaciğerde demir birikimini ve şiddetini belirlemede günümüzde T2* MR yöntemi kullanılmaktadır. Ancak T2* MR yönteminin maliyeti, ulaşım zorluğu ve bekleme süreleri göz önüne alındığında, beta talasemi majör tanılı hastalarda ya da kronik kan transfüzyonuna sebep olan diğer durumlarda ek hastalık yokluğunda karaciğerde orta derecede demir birikiminin parankimal etkilerini ön görmede ARFI elastografi yöntemi kullanılabilir ve şelasyon tedavisinin düzenlenmesinde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: T2* MR, ARFI, Beta Talasemi Major

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF IRON ACCUMULATION IN LIVER TISSUE BY T2* MR, SERUM FERRITIN AND ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) ELASTOGRAPHY PARAMETERS IN CHILDREN WITH BETA THALASSEMIA MAJOR.

Dr. Selami KABAN

Residency Thesis, Department of Radiology

Thesis Supervisor: Asst. Prof. Dr. Çağrı DAMAR

June 2020, 96 pages

Aim: The aim of our study is to compare ARFI elastography with T2 * MR and serum ferritin in the evaluation of the severity of iron accumulation and accumulation in the liver in children with beta thalassemia major and to examine the relationship between them.

Material and methods: In our study, 40 patients under the age of 18 who were followed up retrospectively between November 2018 and November 2019 by the pediatric hematology department of our hospital with the diagnosis of beta thalassemia major. All of the patients received transfusion and chelation therapy, also there were no signs of localized of liver or systemic additional disease locally in the clinic and laboratory. ARFI elastography examination was performed as a shear wave velocity measurement from 10 different examination areas selected from liver segment 5-8 using Virtual touch tissue quantification (VTQ) software and the mean ARFI velocity value was taken. MRI examination was done with 3Tesla MR device (Philips Ingenia 3T). The multi TE gradient echo (T2 *) sequence was used for iron deposition. To determine the iron load, measurements were made from 10 different examination areas selected from liver segment 5-8 with the help of ROI and the mean value was taken. Iron accumulation intensity was classified as normal-light-medium-heavy according to T2 * MR values. Serum ferritin values of each patient were reached using the hospital database. For serum ferritin values, the range of 10-58 µg / l was considered within normal limits. Relationships between T2 * MR, ARFI elastography and serum ferritin values were evaluated statistically to evaluate iron accumulation in the liver.

Findings: Of the patients included in our study, 14 were female and 26 were male. The mean age was 136.25 (± 38.97) months. There was no significant relationship between iron accumulation in the liver and age and gender (p = 0.638, p = 0,878). A negative moderate correlation was found between T2 * MR values and ARFI elastography and serum ferritin values (p = 0.001, p = 0.003). A positive strong correlation was detected

between ARFI elastography and serum ferritin values ($p = 0.001$). When the patients were divided into groups according to the severity of iron accumulation in the liver, 4 patients (10%) had normal iron accumulation in 11 patients (27.5%) and moderate iron accumulation in 25 patients (62.5%). We did not have any patients with heavy iron accumulation. There was a significant difference between these patient groups in terms of mean ARFI elastography and mean serum ferritin values ($p = 0.001$, $p = 0.007$). Since the number of patients with normal iron accumulation was low, the normal and light groups were combined and compared with the middle group, and a statistically significant difference was found between these two groups in terms of ARFI elastography and serum ferritin values ($p < 0.001$, $p = 0.03$). For ARFI elastography and serum ferritin values, the ROC curve was drawn and the area under the curve (AUC) values were obtained (Confidence interval: 95%). Accordingly, the optimal cut-off value of ARFI elastography in separating these two groups was determined to be 1.29 m / s with 88% sensitivity, 80% specificity to determine the parenchymal damage due to moderate iron accumulation in the liver. The optimal cut-off value of serum ferritin value in these two groups was determined as 1456 $\mu\text{g/l}$ with 80% sensitivity and 73% specificity.

Results: Since the risk of developing progressive liver damage is high in patients with moderate and severe hepatic iron accumulation, it is very important to identify these patient groups. Today, T2 * MR method is used to determine iron accumulation and degree of accumulation in the liver. However, considering the cost of T2 * MR method, difficulty of access and waiting times, ARFI elastography method can be used to predict the parenchymal effects of moderate iron accumulation in the liver in cases where there is no additional disease, in patients diagnosed with beta thalassemia major or in other cases that cause chronic blood transfusion and can be a guide in the regulation of chelation therapy.

Key Words: T2* MR, ARFI, Beta Thalassemia Major

V.KISALTMALAR

MR: Manyetik Rezonans
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
T: Tesla
ROI: Region Of Interest
ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse
SWV: Shear Wave Velocity
SWE: Shear wave Elastografi
OHV: Orta hepatik Ven
PV: Portal Ven
VKi: Vena Kava Inferior
HV: Hepatik Ven
DCytb: Duodenal Sitokrom b
DMT-1: Demir Divalan Metal Transporter-1
Hb: Hemoglobin
MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV: Mean corpuscular volüme
TM: Talasemi majör
DFO: Desferoksamin
DFP: Deferipron
LIC: Liver iron concentration
SIR: Sinyal intensite oranı
SE: Spin Eko
GRE: Gradient-eko
RF: Radyofrekans
TE: Time To Echo
TR: Time To Repetition
BOLD: Blood Oxygenation Level Dependent
SNR: Signal noise ratio
US: Ultrason
HZ: Hertz

PRF: Pulse Repetition Frequency

TGC: Time Gain Compensation

VTQ: Virtual Touch Tissue Quantification

VTIQ: Virtual Touch Tissue Imaging Quantification

FOV: Field Of View

NEX: Number Of Excitations

ROC: Receiver Operating Characteristic

SPSS: Statistical Package for Social Scienses



VI. TABLO LİSTESİ

TABLO 1. DEMİR AŞIRI YÜKLENMESİ SENDROMLARI	12
TABLO 2. ULTRASESİN ÇEŞİTLİ ORTAMLARDAKİ YAYILIM HIZLARI	34
TABLO 3. GENEL TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER	52
TABLO 4. KARACİĞERDE DEMİR BİRİKİM ŞİDDETİNE GÖRE HASTA GRUPLARININ TANIMLAYICI VERİLERİ....	52
TABLO 5. KARACİĞERDE DEMİR BİRİKİM ŞİDDETİNE GÖRE HASTA GRUPLARINDA ORTALAMA YAŞ	53
TABLO 6. CİNSİYETE BAĞLI DEĞİŞİM TABLOSU	53
TABLO 7. KARACİĞERDE DEMİR BİRİKİM ŞİDDETİNE GÖRE HASTA GRUPLARINDA ORTALAMA ARFI ELASTOGRAFİ VE SERUM FERRİTİN DEĞERLERİ	54
TABLO 8. T2* MR YÖNTEMİ İLE ARFI ELASTOGRAFİ VE SERUM FERRİTİN YÖNTEMLERİ ARASINDAKİ UYUMLULUK İSTATİSTİKLERİ	58

VII. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL.1.KARACİĞER ANATOMİSİ VE LİGAMANLAR	3
ŞEKİL.2.KARACİĞERİN SEGMENTAL ANATOMİSİ.....	4
ŞEKİL.3. KARACİĞER LOBÜL YAPISI	5
ŞEKİL.4. İNSANDA DEMİR METABOLİZMASI ANA ÖĞELERİ	10
ŞEKİL.5. HEMOGLOBİNİN YAPISI.....	13
ŞEKİL.6. HEM YAPISI	13
ŞEKİL.7. A-GLOBİN VE B-GLOBİN GEN AİLESİ	14
ŞEKİL.8. TR VE TE’NİN ŞEMATİK SUNUMU	24
ŞEKİL.9. T2 VE T2* RELAKSASYON EĞRİLERİNİN GRAFİĞİ.....	25
ŞEKİL.10. 4 FARKLI TE İLE ELDE EDİLEN KARACİĞERİN GRADİENT EKO SEKANSLARINA AİT GÖRÜNTÜLER.....	26
ŞEKİL.11. GRE SEKANSTA (TE=5-6 MSN) KALP VE KARACİĞER DEMİR YÜKÜ	30
ŞEKİL.12.SES DALGASININ MADDE İÇERİSİNDE SIKIŞMA VE GEVŞEME PERİYODLARI	32
ŞEKİL.13. SES DEMETİNİN YAPISI VE UZANIMI	36
ŞEKİL.14.ULTRASES VE DOKU ETKİLEŞİMLERİ.....	37
ŞEKİL.15. ULTRASONOGRAFİK BİR KESİTİN GÖRÜNÜMÜ VE UZAYSAL ÇÖZÜMLEME	41
ŞEKİL.16. VİRTUAL TOUCH TİSSUE QUANTİFİCATION ÇALIŞMA PRENSİBİ ŞEMATİK ÇİZİMİ.....	47

VIII. GRAFİK LİSTESİ

GRAFİK .1. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN CİNSİYET DAĞILIMI	49
GRAFİK .2. KARŞILAŞTIRMA GRUBUNA AİT ARFI ELASTOGRAFİ DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ GRAFİĞİ	55
GRAFİK .3. KARŞILAŞTIRMA GRUBUNA AİT SERUM FERRİTİN DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ GRAFİĞİ.....	55
GRAFİK .4. T2* MR – SERUM FERRİTİN İLİŞKİSİ	56
GRAFİK.5. T2* MR – ARFI ELASTOGRAFİ İLİŞKİSİ	57
GRAFİK.6. ARFI ELASTOGRAFİ – SERUM FERRİTİN İLİŞKİSİ	57



IX. RESİM LİSTESİ

RESİM.1. SHEARWAVE DALGALARININ OLUŞUMUNUN ŞEMATİK GÖSTERİMİ	46
RESİM.2. VIRTUAL TOUCH TISSUE QUANTIFICATION İLE LEZYONDAN ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMÜ	48
RESİM.3. ARFI ELASTOGRAFİDE ROI YERLEŞTİRİLMESİ	50
RESİM.4. OLGU 1. MR DA T2* ÖLÇÜMÜ ÖRNEĞİ.....	59
RESİM.5. OLGU 1. KARACİĞER SAĞ SEGMENTLERİNDEN ÖRNEK ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	60
RESİM.6. OLGU 1. KARACİĞER SAĞ LOBTAN ÖLÇÜLEN 10 ADET ARFI ELASTOGRAFİ DEĞERİ VE ORTALAMASI İLE ELDE EDİLEN SONUÇ TABLOSU.	61
RESİM.7. OLGU 2. MR DA T2* ÖLÇÜMÜ ÖRNEĞİ.....	62
RESİM.8. OLGU 2. KARACİĞER SAĞ SEGMENTLERİNDEN ÖRNEK ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	63
RESİM.9. OLGU 2. KARACİĞER SAĞ LOBTAN ÖLÇÜLEN 10 ADET ARFI ELASTOGRAFİ DEĞERİ VE ORTALAMASI İLE ELDE EDİLEN SONUÇ TABLOSU	64
RESİM.10. OLGU 3. MR DA T2* ÖLÇÜMÜ ÖRNEĞİ.....	65
RESİM.11. OLGU 3. KARACİĞER SAĞ SEGMENTLERİNDEN ÖRNEK ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	66
RESİM.12. OLGU 3. KARACİĞER SAĞ LOBTAN ÖLÇÜLEN 10 ADET ARFI ELASTOGRAFİ DEĞERİ VE ORTALAMASI İLE ELDE EDİLEN SONUÇ TABLOSU	67
RESİM.13. OLGU 4. MR DA T2* ÖLÇÜMÜ ÖRNEĞİ.....	68
RESİM.14. OLGU 4. KARACİĞER SAĞ SEGMENTLERİNDEN ÖRNEK ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	69
RESİM.15. OLGU 4. KARACİĞER SAĞ LOBTAN ÖLÇÜLEN 10 ADET ARFI ELASTOGRAFİ DEĞERİ VE ORTALAMASI İLE ELDE EDİLEN SONUÇ TABLOSU	70
RESİM.16. OLGU 5. MR DA T2* ÖLÇÜMÜ ÖRNEĞİ.....	71
RESİM.17. OLGU 5. KARACİĞER SAĞ SEGMENTLERİNDEN ÖRNEK ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	72
RESİM.18. OLGU 5. KARACİĞER SAĞ LOBTAN ÖLÇÜLEN 10 ADET ARFI ELASTOGRAFİ DEĞERİ VE ORTALAMASI İLE ELDE EDİLEN SONUÇ TABLOSU	73

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Beta talasemi; otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalık olup 11. kromozomda yer alan beta globin geninde defek sonucu gelişir. β -globin zincirinin yapımında yetersizlik veya bozukluğa bağlı kronik hemolitik anemi ile seyreder. Beta-talasemi majör, beta-talasemi spektrumu içindeki en ağır form olup olgular yaşamın ilk yılında ciddi anemi, sarılık, hepatosplenomegali, kemik değişiklikleri ve büyüme-gelişme geriliğinin görülmesiyle tanı alır.

Beta talasemi; dünyada Güney Asya, Ortadoğu ve Kuzey Afrika ülkeleri ile Akdeniz ülkelerinde sık görülmekte olup Türkiye en sık görüldüğü ülkelerden biridir. Ülkemizde yaklaşık 5.500 kadar talasemi hastası ve 1.300.000 talasemi taşıyıcısı vardır. Şehirlere göre listelendiğinde başta Antalya (%13) olmak üzere Edirne (%6,4), Aydın (%5,1), İzmir (%4,8), Hatay (%4,6) gibi Akdeniz, Ege ve Trakya illerinde talasemi taşıyıcılığı sıklığı dikkat çekmektedir. Bu sebeple talasemi hastalığı ülkemiz için ciddi bir sağlık sorunu olarak görülmektedir (1).

Beta-talasemi majorda hayat boyu devam eden kan transfüzyonları hastalığının konvansiyonel tedavisidir ve buna sekonder olarak önce retiküloendotelyal sistemde daha sonra karaciğer, kalp, dalak, hipofiz, testis gibi organlarda demir birikmektedir. Demir sitotoksik olduğundan öncelikle hücre ölümüne daha sonra organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır ve hemokromatozis, büyüme gelişme geriliği, kardiyak yetmezlik, siroz, hipogonadotropik hipogonadizm gibi organ disfonksiyonları meydana gelmektedir. Bunu önlemek amacıyla fazla demirin vücuttan uzaklaştırılması için şelasyon tedavisi uygulanmaktadır. Vücut demir birikim miktarına göre verilen şelasyon tedavi rejimleri kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Bu yüzden vücut demir yükünün tespiti tedaviyi belirlemede önem arz etmektedir. Demir depo proteini olan plazma ferritin düzeyleri vücut demir birikim düzeyini saptamak amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır. Fakat bu ölçüm indirekt olduğundan, organ biyopsisi organ spesifik demir birikiminin saptanmasında altın standarttır. Biyopsi invaziv bir işlem olduğundan dolayı; çeşitli

komplikasyonlara açık olup kanama, hematoma ve vasküler yaralanma bunlardan bazılarıdır. Ayrıca demir birikimi gelişebilen hipofiz, testis, pankreas gibi çoğu organda bu organların yerleşim yeri nedeniyle biyopsi işlemi uygulanamamaktadır.

Serum ferritin düzeyinin vücut total demir deposuyla korelasyonu gösterilmiştir (2). Ancak vücut demir yükünün tespitinde serum ferritin düzeyinden daha güçlü indikatörler mevcuttur. Ayrıca ferritin düzeyi; karaciğer fonksiyon bozukluğu, inflamatuvar yanıt, gibi çeşitli durumlarda dalgalanma göstermektedir. Beta talasemi major prognozu ile serum ferritin düzeyi arasında zayıf da olsa bir korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3, 4, 5).

2000'li yılların başından itibaren karaciğere yönelik T2* MR incelemeleri vücut demir yükünün saptanmasında giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (6). Talasemi hastaları ve kontrol gruplarında yapılmış olan çalışmalar neticesinde, karaciğer demir yükü için T2* referans değerleri hem 1.5T hem de 3T MR'da ayrı ayrı belirlenmiştir (6, 7). Demir, biriktiği dokularda yarattığı fokal manyetik alan inhomojenitesinden dolayı görüntülenen dokularda sinyal kaybına sebep olmaktadır.

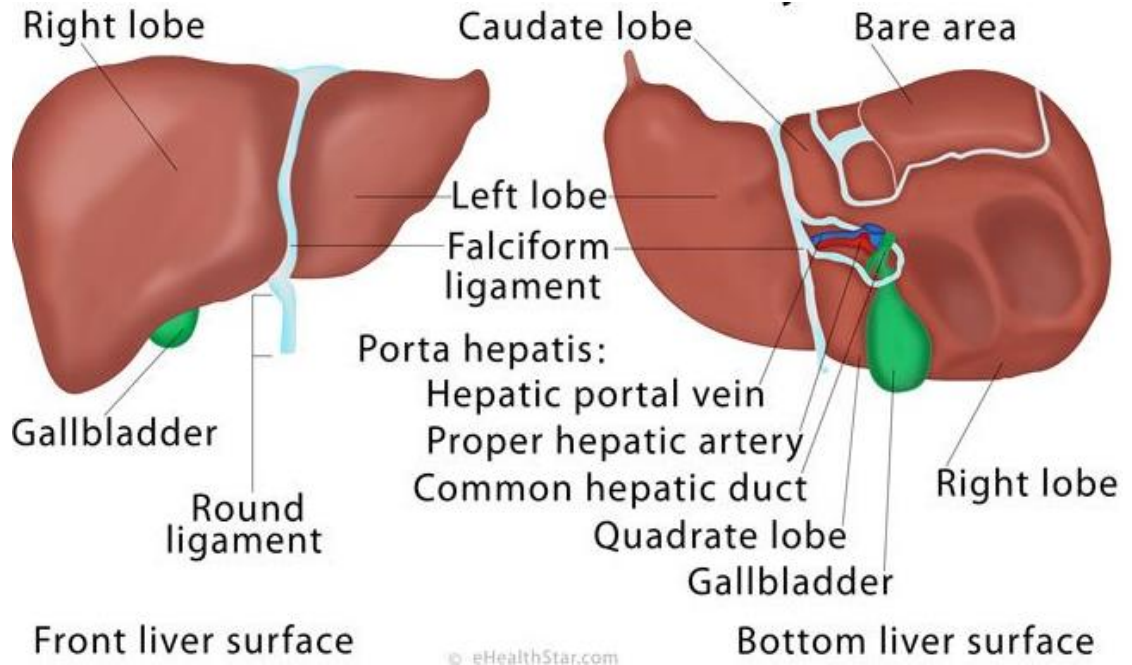
ARFI elastografi son yıllarda başta karaciğer fibrozisi olmak üzere tiroid nodülleri, dalak sertliği, prostat lezyonları, meme lezyonları, lenf nodlarının değerlendirilmesinde giderek daha çok kullanılmakta ve önem kazanmaktadır (8-11). Günümüzde ise farklı patolojik süreçlerde de tanıya katkısı araştırılmaktadır.

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde pediatrik hematoloji bölümü tarafından beta-talasemi major tanısı ile takip edilen, şelasyon tedavisi alan kronik transfüzyon bağımlısı hastaların karaciğere yönelik T2* MR ve ARFI elastografi görüntülemeleri yapılarak ortalama değerleri hesaplandı. Serum ferritin değerlerine bakıldı. Çalışmamızda bu bulgular eşliğinde, karaciğer demir birikimi açısından T2* MR ve ARFI elastografi arasındaki ilişkiyi ve bu yöntemler ile serum ferritin seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER ANATOMİSİ

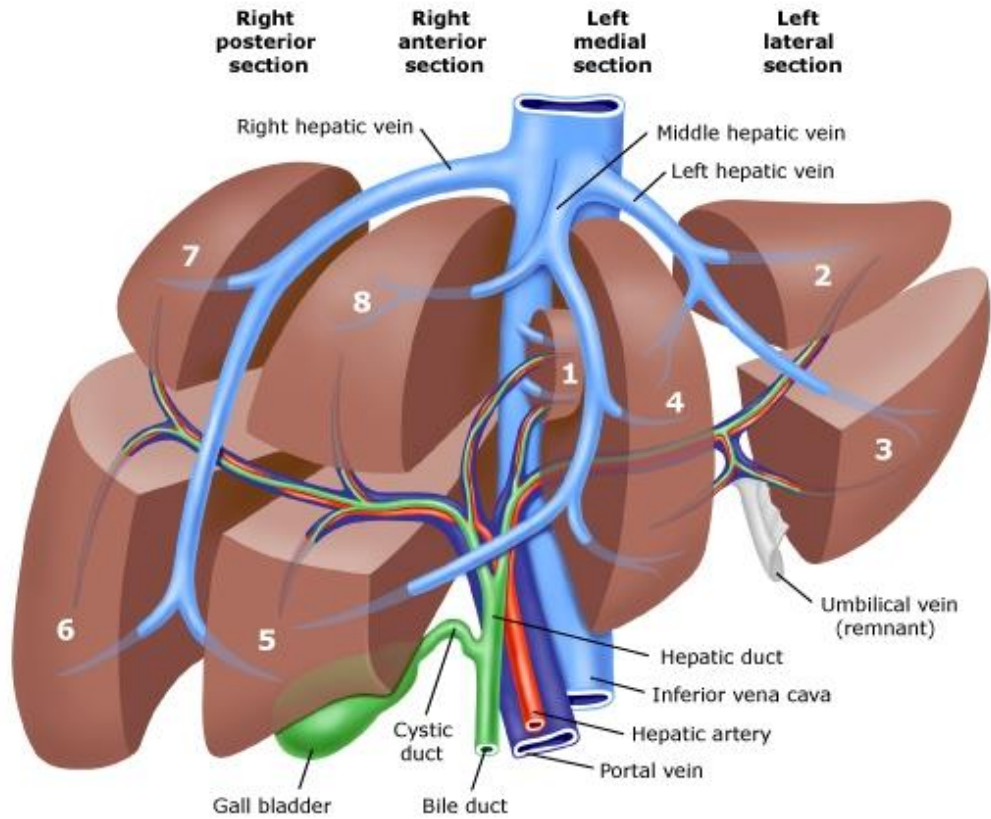
Vücudun en büyük solid organı olan ve ağırlığı yetişkin bir insanda ortalama 1,5kg ölçülen karaciğer batın sağ üst kadranda, diafragma altında lokalize konumdadır. Karaciğer süperiorda diafragma, inferiorda duodenum, transvers kolon, sağ sürrenal bez, sağ böbrek ile medialde ise özefagus ve mide ile yakın komşuluktadır. Diafragma sayesinde karaciğer plevra, akciğerler, perikardium ve kalpten ayrılmış olur. Karaciğer diyaframa round ve koronar ligamentler aracılığı ile tutunur. Karaciğerin konveks üst yüzü (facies diafragmatika) diafragma kubbesinin alt yüzünün şekline uyar. Karaciğerin diafragmatik yüzü ile diafragma arasında recessus subphrenicus adı verilen potansiyel bir boşluk vardır (12). Facies visceralis adı da verilen arka alt yüz, komşu organlara uygun şekil aldığından dolayı düzensiz şekillidir. Karaciğerin bu yüzü özefagusun pars abdominalisi, mide, duodenum, hepatik fleksura, sağ böbrek, sağ adrenal gland ve safra kesesi ile temas halindedir. Karaciğerin inferior vena kava ve safra kesesi loju ile çıplak alan (bare area) dışında tamamı “Glisson kapsülü” ile çevrilidir (13) (Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğer anatomisi ve ligamanları

2.1.1. Karaciğerin Lobar ve Segmenter Anatomisi

Couinaud ve Bismuth tarafından tanımlanmış olan karaciğerin segmental anatomisi günümüzde cerrahide yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Şekil 2). Couinaud sınıflandırmasında karaciğer orta hepatik ven (OHV) ile sağ ve sol lob olarak ikiye bölünürken kaudat lob bunun dışında tutulur. Sol lob medial bölüm dışında her bölüm sağ ve sol portal ven (PV) dallarından geçen hayali transvers bir hat ile süperior ve inferior segmentlere ayrılır. Böylelikle kaudat lob ile birlikte karaciğer sekiz segmente bölünmüş olur. Bismuth sınıflamasında ise farklı olarak sol medial segment süperomedial (segment 4a) ve sol inferomedial (segment 4b) segmentlere ayrılır ve kaudat lob ile birlikte toplam dokuz segmente bölünür. Her bir segment kendi vasküler dağılımına, lenfatik ve biliyer drenajına sahiptir. Diğer segmentlerden farklı olarak segment 1 olarak bilinen kaudat lob hem sağ hem de sol portal venlerden dallar alır. Ayrıca kaudat lobun venöz drenajı direkt olarak vena kava inferiora (VKİ) bir ya da daha fazla sayıdaki hepatik ven (HV) dalları ile olur (14).



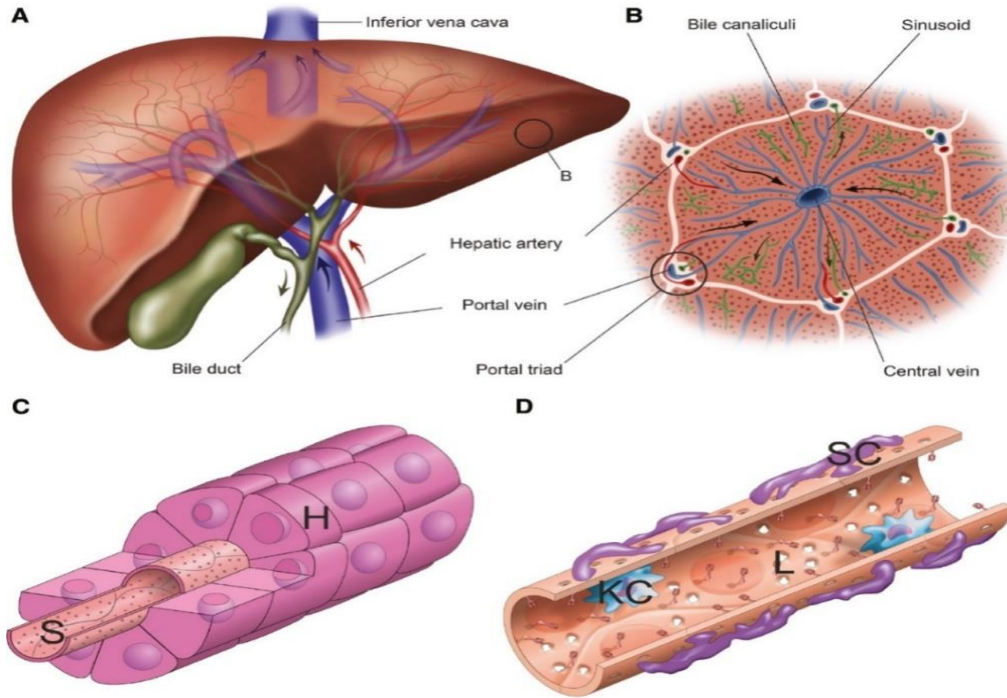
Şekil 2. Karaciğerin segmental anatomisi

2.2. KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonları bulunan hepatositler karaciğerin fonksiyonel hücreleridir. Sinüzoidler ise karaciğer lobüllerinde hepatositler arasında kalan boşluklar olup içerisinde mononükleer fagositik sistemin bir parçası olan Kupffer hücreleri yer alır. Disse aralığı (perisinüzoidal boşluk), hepatositler ile karaciğer sinüzoidlerin endotel hücreleri arasındaki mesafeye denir.

Karaciğerin fonksiyonel üniti olan altıgen şekilli lobülü hepatositlerin ışınsal şekilde gruplaşması neticesinde oluşur. Vena centralis, her bir lobülün ortasında bulunan vena verilen isimdir. Portal alan, her üç lobülün köşeleri arasında kalan alana denir. Portal alanda bulunanlar; portal ven ve a. hepatica propria'nın bir dalı (hepatik arteriol), safra kanalı, lenf damarı ve sinir yapılarıdır.

Karaciğeri besleyen iki kaynak vardır; portal ven ve hepatik arter. Kan akım yönü karaciğer lobülünün periferinde bulunan portal ven ve hepatik arter dallarından merkezde bulunan ve hepatik veni oluşturacak santral vene doğrudur. Bu süreçte karaciğer lobüllerinde hepatositlerin arasında bulunan sinüzoidleri kullanırlar. Hepatositler tarafından meydana getirilen işlemler sonrası açığa çıkan safra ise geçiş sırasında portal alanda bulunan safra kanalına drene olur (Şekil 3) (15).



Şekil 3. Karaciğer lobül yapısı

2.3. KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Karaciğer vücudun deriden sonraki en büyük organı olup aynı zamanda en büyük bezidir. Batın sağ üst kadranda yer alır. Fibröz bir kapsül olan glisson kapsülü çevrilidir. Karaciğer vücuttaki diğer organ ve sistemlerin normal fizyolojisini sürdürebilmesi için gereklidir. Sindirim sistemi ile dolaşım sistemi arasında bir bekçi gibi davranır; genel dolaşıma girmeden önce toksik maddeleri işlemek, daha sonra kullanım için besinleri depolamak ve dönüştürmek, plazma proteinlerinin çoğunu sentezlemek, yağların yıkımı için ince barsaklara safra salgılamak başta olmak üzere, 500'ün üzerinde metabolik fonksiyonu gerçekleştirir. Karaciğer çok küçük bir parçası kalana kadar normal fonksiyonunu sürdürebilme yeteneğine sahipken fonksiyonunu tamamen yitirmesi ise kısa sürede ölümle sonuçlanır (16).

2.4. KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ

Karaciğer, intrauterin üçüncü haftasında foregut distalindeki endodermal epitelyumdan gelişmektedir. Hepatik divertikül denilen bu çıkıntı hızla proliferen olan septum transversiyumu penetre eden hücre dizilerinden oluşur. Hücreler transvers septumu penetre ederken diğer taraftan hepatik divertikül ile foregut arasındaki bağlantı daralarak safra kanalını meydana getirir. Safra kanalından gelişen küçük bir kabarıklıkla safra kesesi ve sistik kanal gelişir. Hematopoetik hücreler, Kupffer hücreleri ve konnektif bağ doku hücreleri transvers septumun mezoderm tabakasından gelişim göstermektedir. Gelişim ilerledikçe sağ lobulusun büyümesi hızlanır. İntrauterin gelişimin onuncu haftasında karaciğer ağırlığı ortalama fetal ağırlığın %10'u kadardır. Bunun en önemli iki nedeni; çok sayıda sinüzoidler içermesi ve bunların fetal hayattaki hemopoetik fonksiyon göstermesine ikincildir. İntrauterin hayatın beşinci ayına doğru karaciğerdeki kan yapımı en yüksek düzeye ulaşır, bundan sonra doğuma kadar gittikçe azalmakla birlikte bu fonksiyonu devam eder. Doğumda karaciğerde ancak birkaç kan adacığına rastlanır ve böylece karaciğerin ağırlığı yeni doğanın vücut ağırlığının %5'ine kadar düşer (17).

2.5. DEMİR METABOLİZMASI

2.5.1. Demir Emilimi ve Depolanması

Demir pek çok canlı için yaşamsal öneme sahip olup esansiyal bir elementtir. Elektron alıp verme özelliği sebebiyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde görev alır. Birçok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Demir fonksiyonları, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (FeIII , Fe^{+3}) veya ferröz (FeII , Fe^{+2}) şekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yararlı olmakla birlikte, diğer taraftan demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına neden olur. Başta hidroksil radikali olmak üzere antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir (Fenton ve Heber-Weis reaksiyonları). Bu nedenle hiçbir zaman serbest demir oluşturulmamaya çalışılır (18, 19).

Vücutta toplam demir miktarı yaklaşık olarak 4-5 gramdır. Premenopozal kadınlarda menstruasyondan kaynaklı tekrarlayan kayıplar nedeniyle demir depo miktarları daha düşük olabilmektedir. Vücuttaki toplam demirin yaklaşık %65'i (2,5gr) hemoglobinde olup demirinin büyük çoğunluğu eritroid prekürsörleri ve matür eritrositler içerisindeki hemoglobine bağlı olarak bulunur. Geriye kalan toplam demirinin %4'ü myoglobinde, %1'i hücre içi oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde, %0,1'i (5mg) ise kan plazmasında transferrin proteini ile birleşik durumdadır. %15-30 (0,5-1 gr) kadarı ise esas olarak ferritin halinde retikuloendotelial sistem makrofajlarında ve karaciğer parankim hücrelerinde (hepatositlerde) depo halde bulunur; aynı şekilde, demir yüklenmesi durumlarında da fazla demir başlıca bu hücrelerde birikim gösterir (20).

Normal koşullarda vücut demir düzeyi büyük bir hassasiyetle dengede tutulmakta olup demirin intestinal emiliminin regülasyonu kritik basamağı oluşturur. Bunun sebebi insan vücudunda demir atılımı için fizyolojik bir yolun olmamasıdır. Genellikle, gıdalarla günlük 20-50 mg demir alınmasına rağmen, denge durumunda intestinal sistemden günde sadece 1-2 mg civarında Fe^{+2} formunda demir emilimi meydana gelir. Demir ihtiyacının arttığı durumlarda (büyüme, hamilelik ve kan kaybı) günlük demir absorpsiyonu artabilir (21).

Duodenum ve proksimal jejunum demir emiliminin temel olarak yapıldığı yerlerdir. Diyetteki demir %10 hem, %90 nonhem formda olup nonhem demir ferrik (Fe^{+3}) formundadır. Emilimin ilk basamağı bu ferrik demirin ferröz şekle (Fe^{+2}) redükte edilmesi olup bu işlem membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCytb) tarafından gerçekleştirilir. Daha sonra ferröz demir, demir divalen metal transporter-1 (DMT-1) aracılığıyla enterosit içine taşınır. Hem demir ise farklı olarak ince barsak proksimalinde 'hem taşıyıcı protein-1' ile enterosit içine alınır. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır. Organizmaya demir alınacağı durumlarda, absorbe edildikten sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve oradan insanda bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin aracılığıyla plazmadaki transferine yüklenir. Ancak bunun öncesinde seruloplazmin homoloğu ve bir transmembran proteini olan hefastin ile FeII , FeIII haline okside edilmelidir. Demir absorpsiyonu; başlıca vücut demir deposuna, hipoksiye ve eritropoez hızına bağlıdır (18, 19).

Vücut demir ile doygunluğa ulaştığında, demir depo bölgelerindeki tüm apoferritin demir ile bağlanmış olduğundan demirin barsaklardan emilim hızı büyük oranda azalmaya başlar. Ters durumda, demir depoları azalmaya başladığında, emilim hızı beş kat ya da daha fazla artabilir. Bu yüzden toplam vücut demiri büyük oranda emilim hızının değiştirilmesi ile düzenlenmektedir.

Barsak yüzeyinden demirin emilimi başlıca üç yolla düzenlenir;

1. Son dönemde diyetle alınan yoğun demir miktarına bağlı, absorptif enterositlerde mukozal blok olarak adlandırılan daha fazla demir emilimine karşı direnç gelişir.

2. Depo regülasyon mekanizması olarak adlandırılan vücuttaki total demir miktarına bağlı olarak yapılan düzenlemeyle plazma transferinin demir ile saturasyon düzeyine tepki verir ve olasılıkla kript hücre programlanması düzeyinde etkili olur.

3. Sonuncusu ise eritropoetik regülasyon mekanizması olarak adlandırılmakta olup vücut demir düzeyinden bağımsız olarak demir emilimini eritropoez düzeyindeki demir gereksinimine göre düzenler; bu mekanizmada demir emilimini arttırma kapasitesi, depo regülasyon mekanizmasına göre daha fazladır (21).

Bir beta-1 globin olan transferrin dolaşımdaki demirin (FeIII) esas taşıyıcısıdır. Depo demir ihtiyacına göre hepatositlerde sentezlenen ve glikoprotein yapıda olan transferrinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 8 gündür. Kan plazmasındaki apotransferrin ile ince

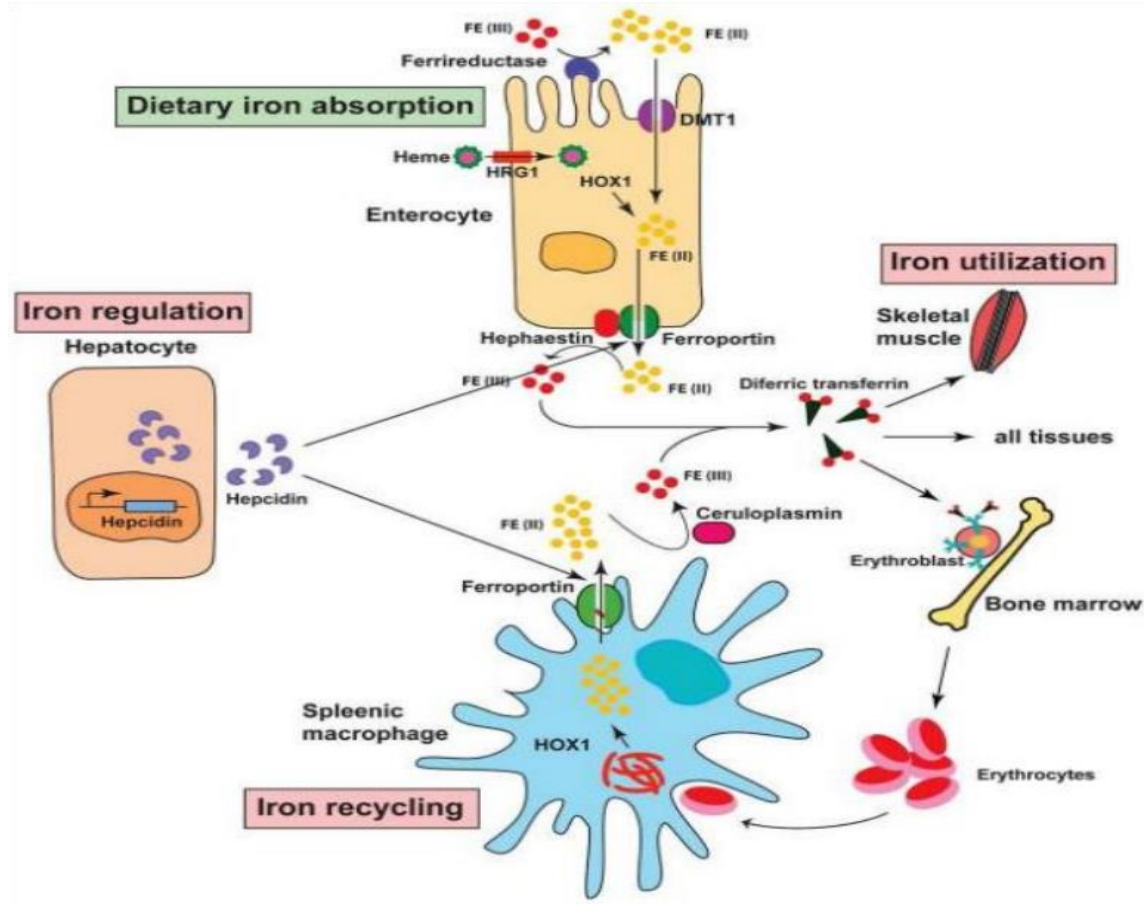
barsaktan emilen demirin birleşmesi transferrini oluşturur. Transferrin, demir metabolizmasında kritik bir rol oynayarak demirin gereksinim duyulan diğer organlara taşınmasını sağlar (20). Sağlıklı insanlarda transferrinin yaklaşık üçte biri demir ile satüre halde bulunur. Aşırı demir yüklenmesi durumlarında, transferrine bağlı olmayan demir miktarı artarak hedef organlarda aşırı demir yüküne bağlı patolojilerde rol oynar. Bu nedenle demir homeostazisinin düzenlenmesi, aşırı demir yükü veya demir eksikliğinden kaçınmak için önemlidir. Sistemik demir homeostazisi regülasyonunda anahtar rol oynayan hepsidin hormonu temel olarak karaciğerde sentezlenir. Hepsidin seviyesi artışı ile demir absorpsiyonu ters orantılıdır (22, 23).

Hepsidin sistemik demir homeostazisini demirin kullanımını ve depolanmasını koordine ederek, demirin plazmaya çıkışını inhibe ederek yapmaktadır. Bu yolla ince barsaktan demir emilimini azaltır ve hepatik depolardan demirin mobilizasyonunu engeller. Hemolitik ve diseritropoetik anemilerde, kronik transfüzyona bağlı demir birikimi olan talasemilerde demir birikimi olmasına rağmen hepsidin düzeyi düşük olmaktadır. Bunun nedeni aneminin ve hızlanmış eritropoezin etkisinin, demir fazlalığının hepsidini artırıcı etkisine göre daha baskın olmasından dolayı hepsidinin az yapılmasıdır. Hepsidinin düşük oluşu, demir emiliminin artması ve dağılımının bozulması ile sistemik demir birikimi ve organ hasarını da artırmaktadır (18).

Karaciğer, demir metabolizması ve detoksifikasyonunda primer sorumlu organ olup demir birikimine bağlı hasardan da ilk ve en çok etkilenen organdır (20). Artmış demir düzeyleri kalıtsal ya da kazanılmış patolojik süreçlerden kaynaklanabileceği gibi, sebebi çoğu zaman oral ya da transfüzyonel olarak fazla alımdır (24). Karaciğer, diyetteki besinlerin sistemik dolaşıma katılmadan önceki ilk geçiş bölgesi olduğundan dolaşımdaki serbest demirin bir kısmını kolaylıkla alabilir. Retikuloendotelyal makrofajlar yaşlanmış eritrositleri sindirip hemoglobini katabolize ederek demiri açığa çıkarıp tekrar kullanılmak üzere transferrine yükler. Bu süreç zorunlu ve gereklidir.

Ağır (H) ve hafif (L) olmak üzere iki subünitesi bulunan ferritin demir metabolizmasında önem taşıyan diğer bir proteindir ve vücuttaki majör demir depo proteinidir. Hücre sitoplazmasında bulunan apoferritin proteini demir ile bağlanarak ferritini yapar. Böylece gereksinim duyulacağı zamana kadar demir depolanmış olur. Ferritin vücuttaki tüm hücrelerde ve tüm doku sıvılarında bulunur, ancak en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezlendiği eritroid ana hücreler ile demir

metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofajlar ile hepatositlerdir. Ferritin sentezi intrasellüler demir azlığı veya yüksekliği durumlarına göre yapılır. Plazma ferritin seviyesi vücut demir depolarını yansıtmakta olup hücresel ferritin miktarı ile orantılıdır. Bundan dolayı plazma ferritin düzeyi vücut demir depolarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (25).



Şekil 4. İnsanda demir metabolizması ana öğeleri.

Hemosiderin ise bir diğer önemli depo demir bileşiğidir. Ferritin suda çözünen ve prusya mavisi (-) bir bileşik iken, hemosiderinin çözünürlüğü az olup prusya mavisi (+)'dir. Hemosiderinin, Ferritinin nipten yıkılmış fakat hala demir içeren bir biçimi olduğu kabul edilmekte olup demir-protein oranı daha yüksektir. Ayrıca demirin hemosiderinden ayrılışı, ferritine göre çok daha yavaş olmaktadır. Normal koşullarda depo havuzundaki demirin küçük bir miktarı hemosiderin içerisinde olup demir yüklenmesi durumlarında ön plana çıkmaktadır (26).

2.5.2. Atılımı

Vücutun demiri aktif olarak atması için etkin bir yol yoktur. Bundan dolayı, diyetteki demirin duodenumdan emiliminin düzenlenmesi demir homeostazisinde en önemli basamaktır. Bu mekanizma normalde denge içindedir ve sabittir; denge durumunda her gün 1-2mg demir vücuda girer ve 1-2 mg demir vücuttan atılır. Vücuttan demir kaybının önemli yollarından biri; içerisinde ferritin şeklinde depolanmış demir bulunan yaşam döngüsünü tamamlayan enterositlerin intestinal lümene dökülmesi ve gastrointestinal trakt aracılığı ile vücutu terk etmesidir. Günlük yaklaşık 0,6-1,2 mg demir feçes ile atılır. İdrarla atılan miktar 0,05 mg/gün'den azdır. Terle de çok az miktarda demir atılabilir. Bunun yanında kadınlar mensturasyon yoluyla da demir kaybederler (27).

2.5.3. Aşırı Demir Birikimi

Vücuttaki depo demir miktarının normal değerlerini aşması demir yüklenmesi olarak tanımlanır; doku hasarının varlığı ya da yokluğundan bağımsız olup terminolojik olarak hemosiderozis veya hemokromatozis olarak adlandırılmaktadır. Hemokromatozis, aşırı demir birikiminin esasen demir metabolizmasındaki defektlerden kaynaklanan hereditör demir yüklenmesi durumları için; hemosiderozis ise aşırı demir birikiminin esasen transfüzyona sekonder geliştiği durumları ifade eder. Genel olarak, birikim sebebine göre demir yüklenmesi primer ve sekonder olarak sınıflanabilir (27).

Sağlıklı bir yetişkinin vücudunda yaklaşık 3 ila 5 gram demir bulunmaktadır. Karaciğerde hepatositlerde ve Kupffer hücrelerinde depolanan demir, ferritin ve hemosiderin formundadır. Plazma ferritin seviyesi vücut demir deposu için yararlı bir göstergedir (28). 1 µg/L plazma ferritin konsantrasyonu, 8-10 mg vücut demir deposuna karşılık gelir (29). Vücutta demir birikimi öncelikle retiküloendotelyal sistemde (kemik iliği, dalak, karaciğer) başlayıp kalpte ve endokrin organlarda devam eder (30).

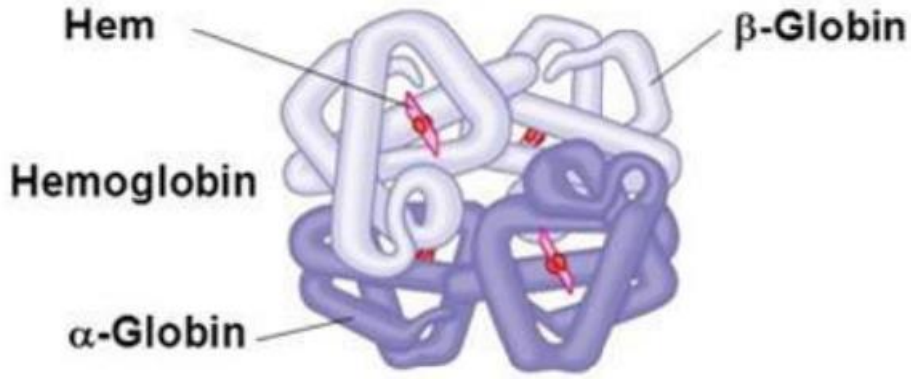
Demir Aşırı Yüklenmesi Sendromları
1. Herediter Hemokromatozis ➤ Tip I (HFE mutasyonlarına bağlı) ➤ Tip II (Juvenil Hemokromatozis) ∞ Hemojuvenil mutasyonları ∞ Hepsidin mutasyonları ➤ Tip III (transferrin reseptör 2 mutasyonlarına bağlı) ➤ Tip IV ∞ Hepsidin direnci olmaksızın (ferroportin hastalığı)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

Tablo 1. Demir Aşırı Yüklenmesi Sendromları (27)

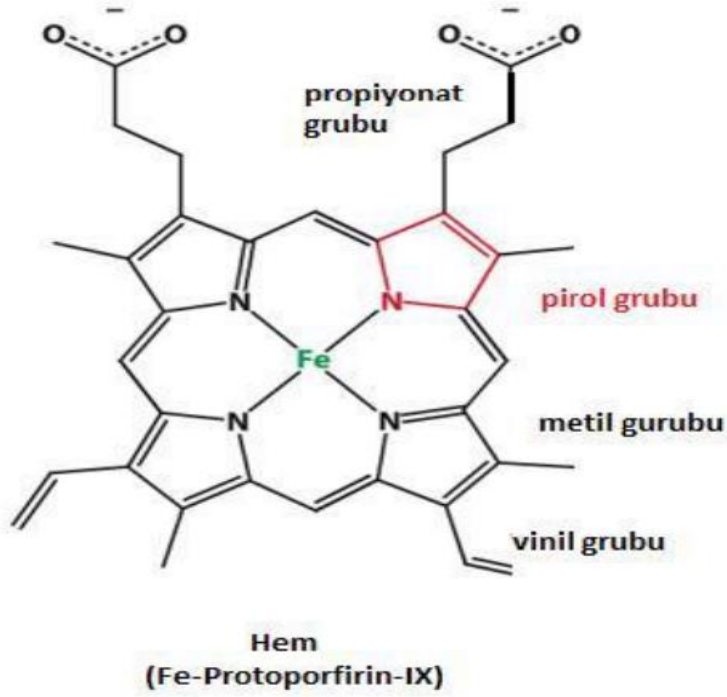
2.6. TALASEMİ SENDROMLARI

2.6.1. Hemoglobin Yapısı

Eritrositlerde bulunan hemoglobin (Hb) molekülünün esas görevi; akciğerlerden dokulara oksijen, dokulardan akciğere karbondioksit taşımaktadır (31). Hemoglobin bir tetramer olup hem ve globin proteinlerinin bir araya gelmesiyle oluşur (Şekil 5 ve 6).



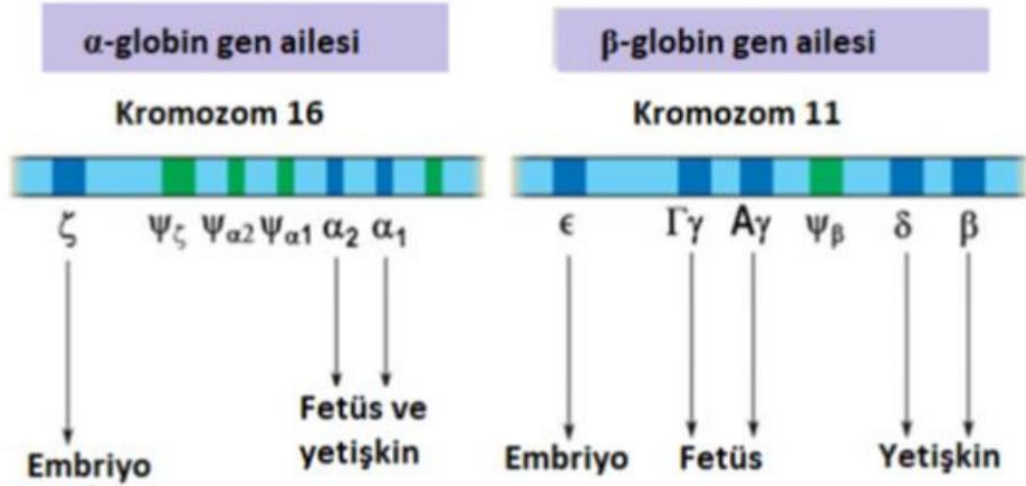
Şekil 5. Hemoglobinin yapısı (32).



Şekil 6. Hem yapısı (32).

Bütün hemoglobinlerde hem grubu aynı yapıdadır. Hem, ortasında Fe^{+2} bulunan, yan zincirlere sahip, birbirine metil köprüleriyle bağlanmış dört pirol halkasından (protoporfin IX kompleks) meydana gelir.

Hemoglobin molekülü, globin kısmındaki polipeptid zincirlerinin aminoasit sayı ve dizilimleri açısından farklılık göstermektedir (33). Bu farklılık ise hemoglobin molekülünün sentezinden sorumlu olan 11 ve 16 nolu kromozomlar içerisinde yer alan genler tarafından kodlanmaktadır (34). (Şekil 7)



Şekil 7. α-globin ve β-globin gen ailesi (35).

Poliipeptid zincirlerine göre yetişkin birinin eritrositlerinde 3 farklı tipte hemoglobin bulunur:

1. **Hemoglobin A:** Globin parçası 2α ve 2 β polipeptid zincirinden oluşur. Toplam hemoglobinin %96-98'ini içerir.
2. **Hemoglobin A2:** Globin parçası 2αve 2γ polipeptid zincirinden oluşur. Toplam hemoglobinin %2-3'ünden azını içerir.
3. **Hemoglobin F:** Globin parçası 2α ve 2δ polipeptid zincirinden oluşur. Toplam hemoglobinin %1'inden azını kapsar.

2.6.2 Talasemi Tanımı

Talasemiler, hemoglobin molekül sentezini etkileyen mutasyonların sebep olduğu ve globin zincirlerinin bir ya da birkaçının yapılamaması veya az miktarda yapılması ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal anemilerdir (36).

2.6.3 Talasemi Hastalığının Tarihçesi

Thomas B. Cooley (1871–1945) tarafından 1925 tarihine kadar adı konulmayan bu hastalık, ağır anemi, masif hepatosplenomegali, kemik deformiteleri ve büyüme geriliği ile karakterize, benzer görünüm ve klinik tabloya sahip 4 Yunan ve İtalyan asıllı çocukta ilk kez tanımlanmıştır (36). Bu sebeple “Cooley anemisi” olarak da geçen bu hastalık önceleri çoğunlukla İtalya, Yunanistan ve çevre adalarda görüldüğünden ve eski Yunancada Thalassa deniz anlamına geldiğinden ‘Thalassanemia’ (deniz anemisi) olarak adlandırılmıştır (37).

1960 ile 1970 yılları arasında kan transfüzyonu tedavide ana dayanak noktası haline gelmiş ve 1969 yılında ilk şelatör ajan olan desferoksaminin kullanımı ile tedavide yeni bir dönem başlamıştır (38).

1980’li yıllarda Edward Thomas tarafından tedavide ilk kez kemik iliği transplantasyonu gerçekleştirilmiştir.

1990’lı yıllarda ilk oral şelatör deferiprone ve 2000’li yıllarda diğer bir oral şelatör olan deferasirox tedaviye girmiştir (37).

2.6.4 Sınıflandırma

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

Globin zincirlerinden hangisinde sorun varsa talasemi onun adıyla anılır. Böylelikle beta globin sentezindeki değişiklik beta talasemiye, alfa globin sentezindeki değişiklik alfa talasemiye neden olur. Normal yetişkinlerde hemoglobinin %95’i Hb A olması sebebiyle α ve β globin zincirleri ile ilgili olan alfa ve beta talasemiler klinik olarak önem kazanmaktadır (39). Talasemi sendromları otozomal resesif geçişli olup oldukça geniş bir genetik yelpazeyi kapsar. En sık görülen tipleri alfa ve beta-talasemidir. Alfa-talasemi daha ziyade Uzak Doğu’da görülürken, beta-talasemi Türkiyenin de içinde yer aldığı Akdeniz ülkelerinde siktir.

2.6.5 Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun neredeyse %7’si anormal bir hemoglobin geni taşımaktadır. Klinik olarak önemli hemoglobin bozuklukları ile doğan çocuk sayısı yaklaşık 300bin ile 500bin arasında olup bunların yaklaşık %70’ini orak hücre hastalığı, kalanlarını talasemi sendromları oluşturmaktadır (40).

Talasemi, Akdeniz havzası ve Afrika'nın bazı bölgelerinden, Ortadoğu boyunca, Güneydoğu Asya, Malezya ve Pasifik Adaları'na uzanan geniş bir bantta yüksek insidansa sahiptir. Bu alanlardaki beta talasemi için taşıyıcılık oranı %1 ile %20, nadiren daha fazla iken, alfa talaseminin hafif formları için ise taşıyıcılık oranları daha yüksektir. Sahra altı Afrika'daki bölgelerde %10-20, bazı Orta Doğu ve Hint popülasyonlarında %40 veya daha fazla, kuzey Papua Yeni Gine ve kuzey doğu Hindistan'daki izole gruplarda ise %80'e kadar çıkmaktadır (41).

Beta talasemi prevalansı da tariflenmiş olan bu geniş coğrafyada yüksek olup çoğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, her yıl yaklaşık 60.000 semptomatik talasemili doğum olmaktadır (42). 1971 yılında Çavdar ve Arcasoy'un yaptıkları bir çalışmada Türkiye'de beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2,1 olarak belirlenmiştir (43). Ülkemizde beta talasemi başlıca Akdeniz bölgesinde görülmekte olup en yüksek prevalans Antalya'dadır (44). 2003 yılında evlilik öncesi tarama testleri ile çiftlerin %30'u taranır iken, 2010 yılında %87'lere ulaşmıştır. Talasemi ve hemoglobinopatili yenidoğan sayısı 2002'de 272 iken, 2010'da 25'e düşmüştür. Türkiye'de 2013 yılındaki talasemili ve hemoglobinopatili kayıtlı hasta sayısı yaklaşık 5,500'dir (45).

2.6.6. Alfa Talasemi

Hemoglobin alfa zincirlerindeki tüm bozuklukları kapsayıp tropikal ve subtropikal bölgelerde sık görülür. Alfa talasemi taşıyıcıları *Plasmodium Falciparum*'a karşı dirençlidir (46).

Hastalık 16. Kromozomda yer alan alfa globin genindeki delesyonlar sonucu oluşur. 4 gen delesyonu neticesinde fetal hayatta Hb Barts üretimi ile gelişen Alfa talasemi major' da non-immun hidrops sonucu ölüm gelişir. Üç gen delesyonu sonucunda Hb H üretimi sonucu Alfa talasemi intermedia (Hemoglobin H Hastalığı) meydana gelir. Hb H Hastalığı'nda, değişen derecede hemoliz ve inefektif eritropoez gelişir. İki gen delesyonu ile Alfa talasemi minör oluşur ve bu hastalar asemptomatiktir (47).

2.6.7 Beta-Talasemi Hastalığı

Beta-talasemi oldukça geniş bir spektruma sahip olup semptomsuz sessiz taşıyıcıdan en ağır formu olan derin anemi kliniğine sahip beta-talasemi major'a kadar değişmektedir.

Beta-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 az olan
4. *Talasemi major (hasta, homozigot)*: Kronik transfüzyona bağımlı

2.7. BETA-TALASEMİ MAJOR

β -globin geni içinde nokta mutasyonları hastalığın en önemli nedeni olup PCR yönteminin yaygınlaşması ile birlikte 200'ü aşkın mutasyon gösterilmiştir. Çok sayıda genetik mutasyonlar neticesinde beta globin zincir sentezinin azalması veya hiç yapılmaması ile beta-talasemi major hastalığı meydana gelir. Buna bağlı olarak, gama ve delta zinciri artışı ile Hb A₂ ve Hb F artışı görülür. Fakat bu artışlar, beta zincir yokluğunu yeteri kadar kompanse edemez ve başlıca hemoglobin olan Hb A'nın eksikliği ortaya çıkar. Sonuç olarak hastada hemoglobin yapımı çok yetersizdir (48).

Yenidoğanda ana hemoglobin Hb F olduğu için bireyler semptomsuzdur. 4-6 ay civarında ise fizyolojik HbF yerini baskın olan hemoglobin HbA'ya bırakır. Ancak beta-talasemi majorda HbA eksikliğine bağlı derin anemi ile ilişkili semptomlar başlar ve hastalar kronik kan transfüzyonuna bağımlı hale gelirler (48).

Klinik olarak yetersiz beslenme, solukluk, sık enfeksiyon geçirme, büyüme gecikmesi görülür. Etkin kan transfüzyonu tedavisi başlanmazsa hemoglobin 2gr/dl'e dek düşebilir, ilerleyen anemi ve metabolik stres kalp yetmezliği ve ölüme sebep olur. Anemiyi kompanse etme çabası gösteren kemik iliğinin sürekli genişlemesi ve buna bağlı olarak kemiğin ekspansiyonu-incelmesi ile deformitelerinin oluşması inefektif eritropoezin sonucudur. Klasik talasemik yüz görünümü, (frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, maksilla ve üst dişlerde öne doğru çıkıklık belirir) ve diğer kemik değişiklikleri meydana gelir (48).

Ekstramedüller hematopoez aneminin kompensasyon mekanizmasıdır ve öncelikle hepatomegali ile splenomegali olmak üzere çeşitli organomegalilere yol açar. Hipersplenizm ise daha derin anemi, pansitopeni ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Tedavi almayan çocuklar 5 yaşından önce genellikle kalp yetmezliği ve enfeksiyonlardan kaybedilirler (49).

Laboratuar bulgularında; eritrosit sayısı, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyon (MCHC) değerlerinde azalma, periferik yaymada ağır hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, anizositoz, normoblast, bazofilik noktalanma ve

hedef hücreleri izlenmektedir. Hemoglobın elektroforezinde ise Hb F hakimiyeti ve değişik düzeylerde Hb A2 ve Hb A düzeyleri saptanır (50).

2.8. BETA-TALASEMİ TEDAVİSİ

Beta-talasemi major hastalarında tedavi genel olarak: kronik kan transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların takip ve tedavisi ile hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır (51).

Transfüzyonla demir yüklenmesinde en önemli ölüm nedeni kalp yetmezliği olduğundan tedavideki en önemli nokta hastayı kalp yetmezliğinden korumaktır. (52). Bunun yanında, diabetes mellitus, hipogonadotropik hipogonadizm, büyüme gelişme geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm gibi diğer morbidite nedenleri de uygun tedavi gerektiren diğer durumlardır (52, 53).

2.8.1 Transfüzyon Tedavisi

Transfüzyonun amacı, aneminin düzeltilip doku hipoksisinin azaltılması ile eritropoezi baskılamaktır. Hemoglobın düzeyinin 9,5– 14gr/dl arasında tutulması ile beta talasemi majorlü hastalarda, büyüme ve gelişme normal olur, kemik komplikasyonları gelişmez. Kan transfüzyonları genellikle her 2–4 haftada bir ayaktan yapılır (51).

Hipersplenizm transfüzyon ihtiyacını belirgin arttırırsa ya da yıllık eritrosit gereksinimi 180-200 ml/kg'ı aşarsa, splenektomi düşünölmelidir (54).

2.8.2. Şelasyon Tedavisi

Aşırı demir yüklenmesi iki yolla olur; kan transfüzyonları ve gastrointestinal sistem aracılığıyla demir emiliminin artması. Kronik kan transfüzyonu alan talasemili hastalarda dokularda demir birikimi kaçınılmazdır (55). Şelasyon tedavisinde ise amaç, tekrarlayan transfüzyonlar sonucu vücutta biriken ve organ disfonksiyonlarına yol açan demir yükünü azalmaktır. Düzenli transfüzyon birinci yılını tamamladığında ve/veya 12-15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 µg/L seviyesine çıktığında demir şelasyonu tedavisi başlatılmalıdır (56). Şelasyon tedavisinde serum ferritin düzeyinin 500-1000 ng/ml arasında tutulması hedeflenmelidir (55). Desferoksamin, deferipron, deferasiroks demir şelasyonunda kullanılan ajanlardır.

2.8.2.1.Desferoksamin (DFO)

Şelasyon tedavisinde ilk seçenek oral yoldan absorbe olmayan ve parenteral kullanılması gereken desferoksaminin intravenöz ya da subkutan yavaş infüzyonudur. DFO, asıl olarak plazmadan serbest demiri uzaklaştırarak etki eder. Günümüzde DFO, kronik transfüzyon bağımlı dirençli anemik hastalarda şelasyon ihtiyacı durumunda standart ajandır ancak tedavi pahalıdır ve günlük subkutan veya intravenöz uygulama gerektirdiği için hasta açısından zorlu, sıkıcı bir süreçtir. Bütün bunlar hastaların önemli bir kısmının şelasyon tedavisine uyumsuzluğuna neden olmaktadır. Ayrıca, bazı hastalarda farklı şiddetlerde yan etkiler de gelişir.

DFO, demirin hem feçesle (yaklaşık %40) hem de idrar yolu ile atılmasını sağlar. DFO infüzyonu sırasında labil demir düzeyleri suprese olmasına rağmen infüzyonun durdurulması ile saatler içerisinde tekrar yükselir (57). Tedavi başlıca çocukluk döneminde, 12-15 transfüzyon sonrasında ya da serum ferritin değerleri 1000 µg/L'yi geçtiğinde başlatılır. İnfüzyon başladığında oral C vitamini (200mg) verilmesinin nedeni demirin idrar ile atılımını arttırmasıdır.

En sık görülen yan etkileri infüzyon uygulama bölgesinde lokal reaksiyonlardır. Yüksek doz DFO'ye bağlı olarak sensörinöral hipoakuzi, oküler toksisite (gece körlüğü, bulanık görme, azalmış görme keskinliği, renkli görmede bozulma, katarakt), büyüme geriliği, iskelet değişiklikleri, orantısız kısa gövde, uzun kemiklerin displazisi, Yersinia Enterocolitica enfeksiyonları gibi yan etkiler görülebilir. Bu nedenle, DFO alan hastaları odyometrik ve oftalmolojik testler ile düzenli takip etmek, büyüme ve kemik değişikliklerinin düzenli olarak değerlendirilmesi gerekli ve yararlıdır.

DFO tedavisinin demir yüklenmesi olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (58). Ancak, yan etkiler ve zahmetli parenteral uygulama dolayısıyla, çoğu hasta tedaviye uyum gösteremez. Bu durum DFO kullanımını sınırlamaktadır ve demir şelasyonunda alternatif yaklaşımları gerekli kılmıştır (59).

2.8.2.2.Deferipron (DFP)

Deferipron oral kullanılabilen, bidentat yapıda bir demir şelatörü olup desferoksamin ile efektif tedavisi yapılamayan talasemi majorlu hastalarda kullanılan bir ajandır. DFP, parankimal ve retikuloendotelial havuzdan transferrin, ferritin ve hemosiderinden demiri mobilize eder ve plazmadan serbest demiri uzaklaştırarak etki eder. DFP, oldukça küçük

bir molekül olduğundan myositlere/intrasellüler kompartmanlara çok rahatlıkla girebilir (60). Günlük 75 mg/kg'lık doz negatif demir dengesini kurmak için yeterli üriner demir atılımını sağlamakta, demiri vücuttan uzaklaştırmada ve hastaları demirin neden olduğu kardiyomiyopatiden korumada en az DFO kadar etkindir. DFP'nin kardiyoprotektif etkisi daha belirgin olup olası yan etkileri engellemek amacıyla günlük doz üçe bölünerek alınabilir.

DFP tedavisinin bilinen yan etkileri arasında; agranülositoz, nötropeni, gastrointestinal semptomlar, artralji, serum transaminaz düzeylerinde geçici değişiklikler (özellikle HCV pozitif hastalarda) ve çinko eksikliği sayılabilir (61). DFP tedavisinin en ciddi yan etkisi agranülositoz olup hastaların %1'inde (yıllık insidansı 0,6/100) görülür. DFP'a bağlı gelişen agranülositoz idyosenkratik bir reaksiyon gibi görünmekte olup nadir ancak potansiyel ölümcül bir yan etkidir. Bu nedenle tedavi süresince haftalık tam kan sayımı yapılmasını ve bu yan etkinin görüldüğü hastalarda tedavinin kalıcı şekilde kesilmesini gerektirir.

DFO ve DFP birlikte ya da dönüşümlü olarak da kullanılabilir. Farklı kimyasal özellikleri olan bu şelatörlerin demir taşıma kapasiteleri ve demir havuzlarına ulaşabilme yetenekleri farklı olabilir. DFO ve DFP birlikte kullanıldığı deneysel ve klinik çalışmalar, bu ajanların additif ve sinerjistik etkiler göstererek tedavinin etkinliğini arttırabildiğini göstermiştir. Bu etki şu şekilde açıklanmaktadır: Bidentat ya da tridentat şelatörlerin bir taşıyıcı gibi davranarak çeşitli doku kompartmanlarından kan havuzuna mobilize ettiği demir, kan havuzundaki moleküler olarak daha büyük olan hekzadentat şelatörlere aktarılır. Böylece DFP hücre içerisine girerek demiri bağlar ve onu plazmaya taşır. Daha sonra DFO tarafından alınan demir idrar ve gaita ile atılır. DFO ve DFP birlikte kullanıldığında ek toksisite söz konusu olmayacağı gibi demir atılımı her iki ilacın tek başına kullanıldığında elde edilecek demir atılımı miktarından daha fazla olacaktır (62, 63).

2.8.2.3. Deferasiroks

Oral kullanılabilen başka bir demir şelasyon ajanı da tridentat yapıda olan deferasiroktur. Günde bir kez 20-40 mg/kg dozunda kullanılır. Plazma yarılanma ömrü uzun (11-16 saat) olduğu için günde tek doz ile yaklaşık 24 saat şelasyonu sağlayabilir. En çok karşılaşılan yan etkiler arasında; döküntü, gastrointestinal yakınmalar, kreatinin

düzeylerinde hafif yükselme, proteinüri, transaminazlarda geçici yükselme sayılabilir. Bunun yanında peptik ülser, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, sitopeni ise ciddi yan etkilerindendir (64).

Sonuç olarak;

Beta talasemi majorun tedavisinde omurgayı uzun süre düzenli kan transfüzyonları ve demir şelasyon tedavileri oluşturmaktadır. Bu tedavi sayesinde hastalığın prognozu belirgin iyileşme gösterilmiştir. Parenteral uygulanan DFO'in uygun şekilde kullanımı demir birikimini azaltır ve demire sekonder gelişen organ hasarından korur, morbidite ve mortaliteyi düşürür (65).

Monitorizasyonun demir şelasyon tedavisinde mutlaka yapılması gerekli olup iki şekilde yapılabilir. Birincisi direkt bir yöntem olan çeşitli organların demir yükü ölçülerek; ikincisi ise indirekt bir yöntem olan, demir yüklenmesinden en çok etkilenen organlar olan kalp, karaciğer ve endokrin organların fonksiyonlarını değerlendirerek yapılmasıdır.

2.8.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Talasemi major hastaları için mevcut tek küratif tedavi seçeneğidir. İnefektif eritropoeze neden olan hücreler yerine normal eritropoez potansiyeline sahip hücreler yerleştirilerek hemolitik anemiye ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları engellemek hematopoetik kök hücre naklinin temel amacıdır (66).

2.9. DEMİR YÜKÜNÜN BELİRLENMESİ

Demir birikiminin belirlenmesinde direkt ve indirekt yöntem kullanılmaktadır. Vücut demir yükü doğrulukla belirlenmesi demir şelasyon tedavilerinin düzenlenmesi için çok önemlidir. Karaciğer fazla demirin büyük kısmını depolandığından çoğu yöntem karaciğerde demir birikimini belirlemek amacıyla kullanılır. Karaciğer demir birikiminin belirlenmesinde ferritin seviyelerinin ölçülmesi gibi non-invaziv markerlar çok sık kullanılır. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve biyomanyetik suseptometri yöntemleri doku demir birikiminin belirlenmesinde kullanılmaktadır (67).

2.9.1. Serum Ferritin Düzeyi

Serum ferritin düzeyinin vücut toplam demir seviyesiyle korelasyon gösterdiği bilinmektedir (2). Kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğundan demir yükünün takibinde ve şelasyon tedavisine başlama kararında faydalanılmaktadır. Fakat vücut demir yükünü belirlemede serum ferritin seviyesinden daha güçlü göstergeler mevcuttur. Ayrıca bir akut faz reaktanı olan ferritinin seviyesi; inflamatuvar yanıt, karaciğer fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon, malignite gibi durumlarda dalgalanma göstermektedir. Yine de serum ferritin seviyesi ile talasemi major prognozu arasında zayıf da olsa bir korelasyon olduğu olduğu gösterilmiştir (3, 4, 5). 2500µg/L üzerinde seyreden serum ferritin konsantrasyonlarında, kalp yetmezliği, aritmi gibi kardiyak tutulumlar ve hipogonadotropik hipogonadizm gibi endokrinopatiler gelişebilir. Bu durumda şelasyon tedavisi yeniden düzenlenmelidir (4, 68).

2.9.2. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer demir yoğunluğunun tek direkt inceleme yöntemi olup iki yolla yapılabilir: Perkutanöz veya transjuguler (69).

Karaciğer demir konsantrasyonu (LIC-Liver iron concentration), vücut demir yükünü tahmin etmede faydalıdır (70, 71). Normal LIC değeri 1,8 mg/gr kuru karaciğer olup karaciğer demirinin >15 mg/g kuru ağırlık olduğu olgular ağır karaciğer demir birikimi kabul edilmektedir. Bu olgularda kardiyak hastalık ve erken ölüm riski artmıştır. Karaciğer demirinin 3.2–7.0 mg/g kuru ağırlık olduğu heterozigot kalıtsal hemokromatoz olguları ise komplikasyonsuz normal bir yaşam süresine sahiptirler. Bu bilinenlerden yola çıkılarak şelatör ajanların toksisitesinden dolayı transfüzyonel demir birikimi olan olgularda karaciğer demirinin normal seviyelere indirilmemesi hedeflenmemeli; bu olgularda, karaciğer demiri birikiminin 3.2-7.0 mg/g kuru ağırlık seviyelerinde tutulması yeterlidir (70, 72).

Biyopsi materyalinin 0.4 mg kuru karaciğer ağırlığından daha küçük olduğu durumlarda demir göreceli olarak yüksek bulunur. Ek olarak, orta veya şiddetli karaciğer fibrozisi olan olgularda biyopsi örneği fibrotik bantlardan alınmış olabileceği için demir düzeyi normalden görece düşük bulunabilir (70, 72). Bunların yanında biyopsinin en önemli dezavantajları invaziv bir teknik olması nedeniyle komplikasyon riskinin (enfeksiyon, hemoraji vs) her zaman mevcut olması, rutin takipler için uygun bir teknik olmaması, hastaların uyum sorunu yaşaması sayılabilir. Bu sebeplerden dolayı karaciğer

demir yükünün rutin değerlendirilmesinde non-invaziv tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

2.9.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Talasemi tedavisinde son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri MRG'nin karaciğer demir yükünün saptanmasında kullanıma girmesi olmuştur. Doku demir artışını belirlemede MRG'nin rolü üzerine çalışmalar 1980'lere dayanmaktadır. Buna rağmen MRG'nin çoğu merkezde bulunamaması ve bu konudaki tecrübe eksikliği sebebiyle ancak 20 yıl sonra pratik olarak kullanıma girmiştir. Böylece demir şelasyon tedavisinin daha iyi düzenlenmesine olanak sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ölçümünde T2* ve R2 yöntemlerinin karaciğer biyopsisi ile korele olduğu gösterilmiştir (70, 73-75). T2* ve R2 teknikleri standart kalibrasyonla evrensel düzeyde tekrar edilebilir yöntemler olup kuru karaciğer ağırlığı için LIC değerlerini mg/gr cinsinden verirler (76, 77). Tekrarlayan kan transfüzyonu alan kişilerde yapılan çalışmalarda manyetik rezonans (MR) relaksometrenin serum ferritine kıyasla daha güvenilir bir araç olduğu doğrulandı (78-82).

Dokularda ferritin ve hemosiderin şeklinde biriken demir paramanyetik bir madde olduğundan dokular üzerinde manyetik inhomojenite ve artefaktlar oluşmasına neden olur. Bu sayede demir yoğunluğu hakkında MRG ile indirekt bilgiler elde edilir (74). Ayrıca MRG karaciğerin tümünü değerlendirmenin yanı sıra karaciğerde heterojen demir birikimi olan olgularda demir yoğunluğu hakkında daha doğru sonuçlar vermektedir (3). Günümüzde MR relaxometri LIC ölçümü için non-invaziv bir altın standart olarak kabul edilir; artan karaciğer demir yükü için eşik değer çeşitli çalışmalarda hem 1.5T hem de 3T MR cihazları için ayrıca belirlenmiştir (7, 81, 83).

Sonuç olarak, serum ferritin seviyeleri yanısıra, yılda 1 (en fazla 2) kez karaciğer ve 10 yaş üzerinde kalp demir yoğunluğu takibinin, demir şelasyon tedavisinin yönetiminde avantaj sağlayabileceğini göstermektedir (69).

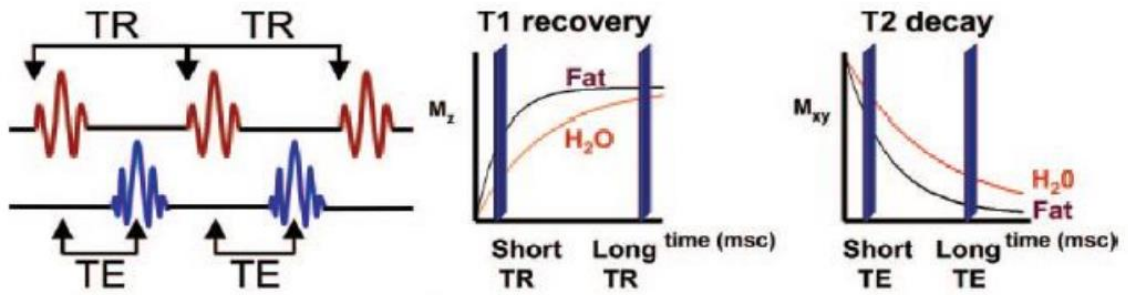
2.10. MRG TEKNİKLERİ

Doku demir birikimini ölçmek için kullanılan MR metodları ikiye ayrılır. Bunlar 1) relaksometri metodları ve 2) sinyal intensite oranlarının (SIR) ölçüldüğü metodlardır (84). Bu iki metod hem spin-eko (SE) sekanlarda hem de gradient-eko (GRE) sekanlarda

kullanılabilirler (84, 85). Çalışmamızda karaciğer demir yükü değerlendirmesinde GRE sekansta relaksometri yöntemi kullanılmıştır.

2.10.1 Spin-Eko (SE) Sekansı

MRG'de konvansiyonel sekans olarak bilinen spin-eko sekansı MR sinyali elde etmek için kullanılan en temel sekansdır. Spin eko sekansında başlangıçta uygulanan 90 derece radyofrekans (RF) pulsu X-Y eksenindeki protonları uyararak protonların manyetizasyon vektöründe sapma oluşturur. Böylece net vektör transvers plana döndürülerek transvers magnetizasyon oluşur (70,86,87). RF pulsu kesildikten sonra spinlerin T1, T2 relaksasyonlarını tamamlaması ile birlikte transvers magnetizasyon defaze olur. Bu süreçte longitudinal relaksasyon ile ilişkili T1 relaksasyon artarken, T2 relaksasyon ile ilişkili transvers magnetizasyon azalır (70,88) (Şekil 8).



Şekil 8. TR ve TE'nin şematik sunumu (88)

(Mxy=transverse magnetization, Mz=longitudinal magnetization)

Mevcut protonları tekrar 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. Avantajları güçlü sinyal ve intrinsik lokal inhomojeniteden az etkilenmesi olup dezavantajı 180 derece RF pulsu uygulanması sebebiyle tetkik süresinin uzun olmasıdır (70,88).

2.10.2 Gradient-Eko (GRE) Sekansı

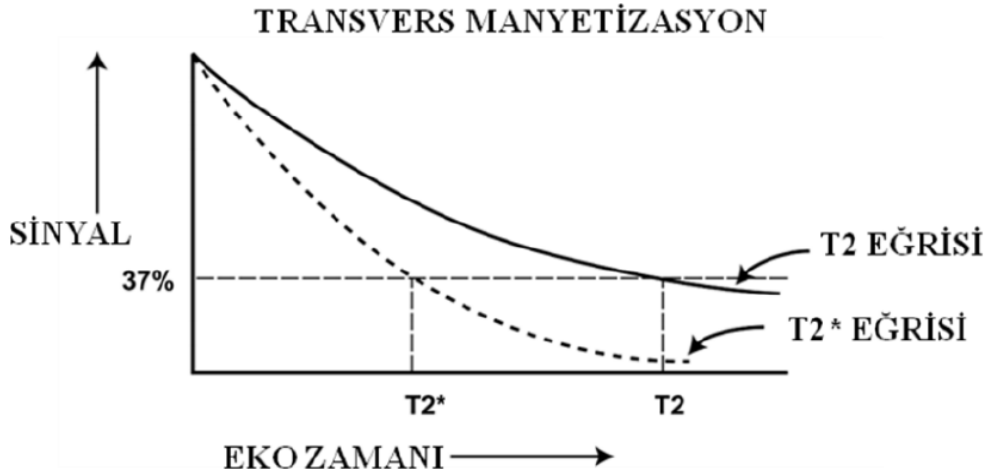
GRE görüntülemeye ise başlangıçta uygulanan RF pulsu 1-90 derece arasından belirlenir. Buna flip-angle (sapma açısı) denir. Böylece net magnetizasyon vektöründe transvers plan üzerinde kısmen sapma meydana getirilir. SE sekansından farkı 180 derece RF pulse'ı yerine TE/2 zamanında gradient kullanılarak protonlar refaze hale getirilir (70,88). Gradient kullanılarak transvers magnetizasyon defaze (negatif gradient) veya

refaze (pozitif gradient) edilir. SE sekanslarında T2 relaksasyonu olurken GRE sekanslarında T2* relaksasyonu gerçekleşir. Gradient eko sekanslarında dezavantaj olarak görülen fokal manyetik alan inhomojenitesi dokularda düşük miktarlarda demirin tespitinde spin ekodan daha duyarlı olmasını sağlamaktadır.

2.10.3. T2/T2* Relaksasyonu

RF pulsu ile protonların net vektörü olan longitudinal magnetizasyonunda sapma oluşturularak transvers düzlemde transvers magnetizasyon meydana getirilir. Transvers planda transvers magnetizasyon kendi eksenini etrafında Larmor frekansında dönerken aynı zamanda defaze olmaya başlar. Transvers magnetizasyon azalırken longitudinal magnetizasyon artar. Transvers relaksasyon, transvers magnetizasyonda azalma olayı olup, T2 veya T2* relaksasyon adı da verilir. Transvers relaksasyonun %37'sinin gerçekleştiği zamana ise relaksasyon zamanıdır (70, 89).

Spin-eko sekansında defaze işlemi 180 derece RF pulsu ile sonlandırıldığından T2* relaksasyon oluşmaz ve spin-eko görüntülemeye gerçek T2 relaksasyon meydana gelir. GRE sekanslarında ise 180 derece RF pulsu uygulanmadığından transvers relaksasyon, manyetik alan inhomojeniteleri nedeniyle oluşan T2* relaksasyon olup süresi, T2 relaksasyon süresinden daha kısadır (Şekil 9) (70, 89).



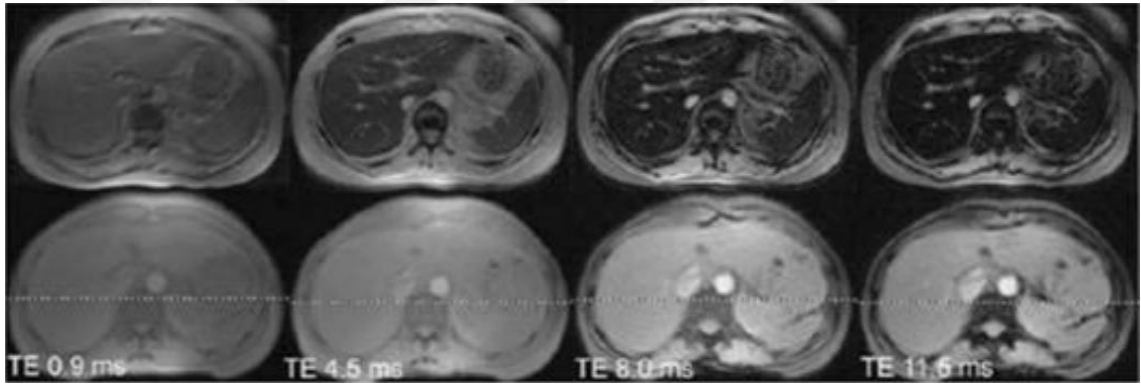
Şekil 9. T2 ve T2* relaksasyon eğrilerinin grafiği (89)

2.11. DEMİR YÜKÜ GÖRÜNTÜLEME

MRG yardımıyla tüm organlardaki demir yükü indirekt yolla ölçülebilir. MRG demirin dokuda meydana getirdiği lokal manyetik inhomojeniteyi saptar. Yüksek

molekül ağırlıklı süperparamanyetik demir kompleksleri olan hemosiderin ve ferritin gibi moleküller ile su molekülleri arasındaki etkileşim sonucu oluşan lokal manyetik inhomojenite sebebiyle demir yoğunluğu fazla dokularda transvers magnetizasyon (T2 ve T2*) daha hızlı olur. T2* relaksasyon zamanı kısalır ve bu etki MRG ile saptanabilir. Böylelikle demir içeren dokularda MRG incelemede sinyal kaybı (kararma) meydana gelir (70,89).

Dokuların kararması ile içerdği demir konsantrasyonu doğru orantılıdır. MR cihazı dokular arası kontrast farklılığı oluşturmak için farklı eko zamanlarında (TE) görüntüler oluşturabilir. Böylelikle dokular birbirinden daha iyi ayırt edilebilir. TE süresi uzadıkça demir içeren dokularda sinyal azalması diğer dokulara göre daha fazla ve hızlı olur. Sinyal azalmasının hızı ölçülerek organın demir yükü hakkında fikir verir (Şekil 10) (70,73).



Şekil 10. 4 farklı TE ile elde edilen karaciğerin gradient eko sekanslarına ait görüntüler. İlk 4 kesit karaciğer demir yoğunluğu artmış olguya ait iken son 4 kesit normal olgunun karaciğer MR imajlarına aittir. Eko zamanı uzadıkça bütün dokuların sinyali düşer fakat demir birikimi olan organlarda sinyal azalması daha çok ve hızlı olur (90).

2.11.1. Sinyal İntensite Oranı Metodu (SIR metodu)

SIR metodunda T2 ağırlıklı (SE) ya da T2* ağırlıklı (GRE) sekanslar uygulanabilir. Karaciğer, dalak, pankreas, hipofiz bezi, kemik iliği ve lenf nodlarındaki demir yükü saptanabilir. Bu yöntemde hedef dokunun sinyal intensitesi ile referans dokunun (yağ, kas vs.) sinyal intensitesi ROI çizimleri yardımıyla ölçülür ve birbirine oranlanır. Tüm ölçümler aynı kesitte yapılmalıdır. Yağ dokusu genellikle referans olarak seçilen dokudur (67).

Büyük boyutlu organlarda (karaciğer, dalak vs) birden fazla ROI ölçümü yapılabilir. Ancak ölçümlerin vasküler yapılardan ve artefaktlarından uzak alanlardan yapılmasına dikkat edilmelidir. ROI ölçümlerinin ortalama sinyal intensitesi referans dokunun sinyal intensitesine oranlanır. SIR metodunda ileri siderozisli dokularda demiri saptama duyarlılığı düşmektedir. Bunun nedeni genellikle tek TE zamanında ölçüm yapılmasıdır (67,70).

2.11.2. Relaksometri Metodları

Relaksometri yöntemlerinde, farklı TE zamanlarında birçok görüntü alınır. Demir ilişkili sinyal kaybı yarılanma sabiti olarak karakterize edilir. Spin-eko sekansı kullanıldığında yarılanma sabiti $T2/R2$, gradient eko sekansı kullanıldığında yarılanma sabiti $T2^*/R2^*$ olarak isimlendirilir. Dokudaki demir miktarı arttıkça sinyalin yarılanma süresi kısalarak $T2$ ya da $T2^*$ değeri küçülür. Bazı araştırmacılar sinyalin zayıflama hızını raporlamayı tercih eder; bu durumda $R2$ ve $R2^*$ değerlerinden bahsedilir. Bu ayrım tamamen matematiksel bir ayrım olup görüntülemenin kendisi ile ilişkili değildir. Sinyal zayıflama hızları ($R2$ ve $R2^*$), $T2$ ve $T2^*$ değerlerinin yerine kullanılabilen ve onlara karşılık gelen değerlerdir. $T2$ ve $T2^*$ değerleri genellikle milisaniye (ms) olarak rapor edilirken, $R2$ ve $R2^*$ birimi Hertz (Hz) ya da 1/saniye'dir. Relaksasyon hızları yarılanma sabitinin karşısıdır ve $R2=1000/T2$, $R2^*=1000/T2^*$ şeklinde hesaplanır. Dokuların demir yoğunluğu $R2$ değerleri ile doğru orantılı olarak artar. Yani o dokuda demir birikimi ne kadar fazlaysa $R2$ o denli yüksek olur. $T2$ ve $T2^*$ değerleri ise demir birikimi ile ters orantı gösterir (70).

2.11.2.1. $T2$ relaksometri metodu:

Bu teknikte TR sabit tutulup farklı TE zamanlarında görüntüler alınır. Multipl paralel 180 derece RF pulsları gönderilir ve her RF pulsu sonrası eko oluşur. Böylelikle multi-spin eko görüntüler oluşturulur. Kullanıcı tarafından TE zamanı üzerinde değişiklikler yapılabilir. 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. Farklı ekodaki imajlarda incelenecek dokunun sinyal intensite ölçümleri yapılarak ortalama $T2$ relaksasyon zamanı hesaplanır. Solunumdan kaynaklanan hareket artefaktlarından kaçınmak için (abdominal organlar için) çekimler

respiratuar tetikleme kullanılarak yapılmalıdır. Uyumsuz hastalarda belirgin hareket artefaktları ile karşılaşılabilir (3,90).

2.11.2.2. T2* relaksometri metodu:

GRE sekanslarda transvers relaksasyon, gerçek T2 relaksasyon ile manyetik saha inhomojenitelerinden kaynaklanan relaksasyonun bir kombinasyonu olup 'T2* relaksasyon' olarak adlandırılır. T2*, dokuların T2 relaksasyonu ile manyetik inhomojenite etkilerinin toplamı ile ilişkilidir. T2*, GRE sekanslarda görülen transvers manyetizasyonun kaybını göstermekte olup sadece GRE görüntülemeye görülür ve görüntü kontrastının da esas belirleyicilerinden birisidir (91).

T2* relaksasyon ölçümünü kullanarak doku demirini belirlemenin prensibi basittir. Görüntülerin eko zamanı arttıkça bütün dokuların sinyali azalır. Bu azalma oranı demir birikimi varlığında belirginleşir (91). Bu metotta, farklı TE değerleri ile multipl GRE sekansları kullanılarak T2* ya da R2* değerleri ölçülür. T2*, T2'den daha kısadır. Bu metod hızlı çekim zamanı elde etmek için geliştirilmiştir. Bu sayede sensitivite artmakta ve respirasyon/kardiyak hareketten kaynaklanan artefaktları en aza indirilmektedir (92). GRE imajları elde etmek hem daha hızlı hem daha kolaydır. Temel fiziksel özellikleri dikkate alındığında demir düzeylerine T2'ye oranla daha hassastır. Ayrıca, multipl eko zamanları kullanarak oluşturulan sinyal kayıp eğrilerinde orta-ileri demir birikim düzeyini ayırt etmek GRE tekniklerinde daha kolaydır (91). T2* temelli kontrast mekanizması özel bazı MR uygulamalarının da temelini oluşturur; bunlar, hassasiyet ağırlıklı görüntüleme (SWI), perfüzyon MR görüntüleme, fonksiyonel MR görüntüleme ve demir yüklenmesi görüntülemesidir.

Dokular ya da materyeller arasındaki manyetik alan inhomojente farklılıkları, daha hızlı T2* relaksasyonuna ve GRE imajlarda sinyal kaybına neden olur. İnhomojeniteler aynı zamanda, sinyal intensite artefaktlarına neden olan geometrik distorsiyonlara da neden olur. Manyetik saha inhomojeniteleri makroskopik (intervoksel, bir voksel boyunca sabit olan) ya da mikroskopik (voksel içerisinde değişen) olabilir (93). Makroskopik inhomojenite, ince venlerdeki deoksihemoglobinden, hava-doku interfazlarından, metalik implantlardan kaynaklanabilir. Mikroskopik inhomojenite, paramanyetik kontrast ajanlardan, kan ürünlerinden ya da demir depozitlerinden kaynaklanabilir. BOLD (kan oksijenasyon düzeyi ile ilişkili etkiler) etkisine göre, intrakapiller deoksihemoglobin konsantrasyonunun artması ile T2* değeri azalır (94).

T2* temelli görüntülemelerde GRE sekansları T2* bozunmasına daha sensitif hale getirilir. Kullanıcı tarafından belirlenebilen parametreler (TE, flip açısı, TR gibi) ile sekans T2* ağırlıklı hale getirilir. TE ne kadar uzun olursa, sinyal kaybı da o kadar fazla olur; dolayısıyla TE arttıkça, GRE sekansın T2* hassasiyeti artar. Düşük flip açısı T2 etkisini azaltır, T2* farklılıkları dominant hale gelir. Uzun TR de T1 etkisini azaltır. Sonuç olarak düşük bir flip açısı, uzun TE süresi ve uzun TR süresi kullanılarak bir GRE sekans, T2* ağırlıklı hale getirilebilir. T2* değerleri her zaman altta yatan T2 değerlerinden daha kısadır ve çok kısa olabilir. Sekansın T2* hassasiyetini arttıran diğer faktörler, büyük vokselle boyutu ve yüksek manyetik alan gücüdür. İki boyutlu GRE sekanslar, üç boyutlu GRE sekanslara göre daha kalın kesitler kullanıldığı için, hava-doku yüzeylerinden ya da implantlardan kaynaklanan istenmeyen T2* etkilerine daha hassastır. Manyetik alan gücü arttıkça hassasiyet etkileri de artar (95).

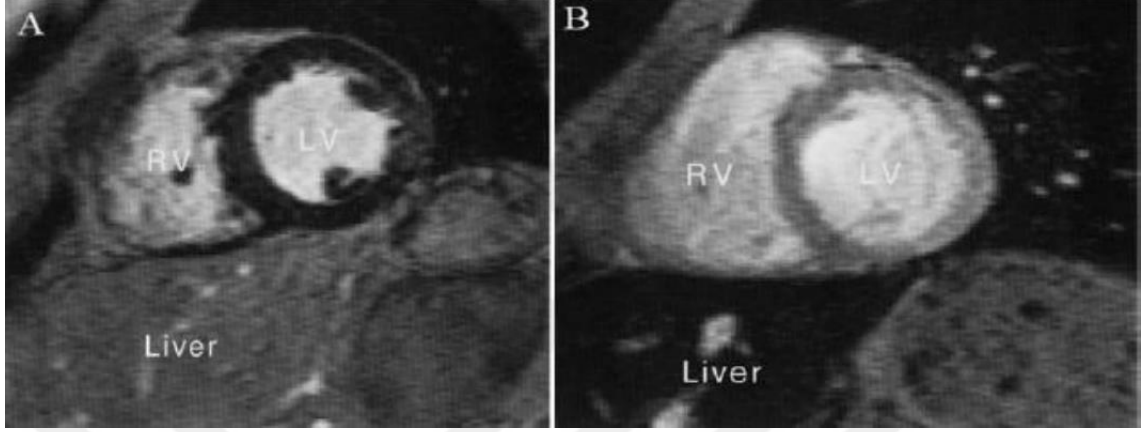
2.11.2.3. Hangi Relaksometri Yöntemi Tercih Edilmeli?

Hangi relaksometri yönteminin (SE ya da GRE) ya da indeksinin (R2, R2*) doku demir kantifikasyonunda en iyi yöntem olduğu konusunda genel bir fikir birliği yoktur. R2*/T2* kullanan demir ölçüm yöntemleri R2/T2 yöntemlerine göre daha hızlıdır; R2*/T2* tek nefeste yapılabilmektedir; bu nedenle karaciğer ve pankreas görüntülemelerde, barsak gazı ve barsak hareket artefaktlarının etkisini ortadan kaldırmak için tercih edilebilir (96). Böylece R2/T2 metodunda sorun olan solunum artefaktları/kardiyak hareket artefaktları daha az olmaktadır. Bununla birlikte, GRE sekanslar artefaktlara daha yatkındır ve R2*/T2* ölçümleri demir dışındaki başka faktörlerden, özellikle akciğerden ve trakeadan kaynaklanan hassasiyet artefaktlarından ve kan oksijenasyon düzeyi ile ilişkili etkilerden (BOLD etkileri) daha fazla etkilenir. Teorik olarak R2*/T2* demirin neden olduğu manyetik alan inhomojenitelerine, dolayısıyla düşük demir içeriğine daha hassastır.

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

T2* relaksometri metodu demiri saptamadaki sensitiviteyi arttırmanın yanında inceleme süresini kısaltarak solunum ve kalp hareketlerini ortadan kaldırmak için

geliştirilmiştir. T2* relaksometri metodu genellikle kardiyak ve karaciğer demirini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (70) (Şekil 11).



Şekil 11. GRE sekansta (TE=5-6 msn) kalp ve karaciğer demir yükü. A) Kardiyak demir yükü daha belirgin olduğundan, kalp karaciğere oranla daha hipointens B) Hepatik demir yükü daha fazla olduğundan karaciğer kalbe oranla daha hipointens (97).

2.11.3. Manyetik Alan Gücü Seçimi

Çoğu klinik görüntüleme 1,5 Tesla MRG cihazlarında yapılmıştır. Demir birikimi tespitinde 3 Tesla MRG cihazlarında da çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Manyetik alan gücü artışı ile R2/R2* değerleri de doğrusal artış gösterdiği için 1,5 Tesla MRG için oluşturulmuş kalibrasyon değerleri ve standardizasyon 3 Tesla MRG cihazlarına uygulanamaz. Transfüzyon bağımlı hastalarda yapılan birkaç çalışmada 1.5T ve 3T'de R2* ve T2* değerleri arasında güçlü bir anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir. 3 Tesla MRG cihazları 2 kat fazla sinyal gürültü oranı (SNR) sağlamasına karşın süseptibility artefaktı 1,5 teslaya göre fazladır ve R2/R2* oranlarının artması ile ölçülebilecek maksimum demir seviyesi 1,5 tesla cihazlara göre azalmaktadır (98-101). Biz çalışmamızda 3T MR cihazı kullandık.

2.11.4. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer dominant demir depo organıdır. Demir yüklenmesi durumlarında da karaciğer demirin depolandığı major organdır. Vücut demir deposunun %70 veya fazlasını içerir. Karaciğer demir düzeyi, total vücut demir birikimini belirlemede altın standart olarak tanımlanır (102).

Karaciğer demir düzeyini ölçme yöntemlerinden birisi biyopsidir. Karaciğer biyopsi için kolay ulaşılabilir uygun bir organdır. Biyopsi doku demir konsantrasyonunun direkt olarak ölçüldüğü bir yöntemdir. Demir ölçümünde MRG gibi etkin non-invaziv yöntemlerin olmadığı merkezlerde standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte pahalı bir prosedürdür ve düşük ancak dikkate alınması gereken bir komplikasyon olasılığı vardır. Biyopsi sonrası %0,5 oranında ciddi kanama riski vardır. Erişkinlerde biyopsi gününbirlik bir prosedür olarak da yapılabilir. İşlem sonrası hastanın hissettiği konfor bozukluğu, işlemin hastalar tarafından kabul edilme oranını azaltır. Prosedürle ilişkili uygun olmayan örnek hacmi ve örneklem değişkenliği görece yüksektir (%12-15). Bu oran sirotik hastalarda %40'ı bulmaktadır. Siroz varlığında demirin uygunsuz dağılımı yanlış sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir (103).

Biyopsi sonrası karaciğer demir konsantrasyonu kimyasal olarak ölçülmektedir. Ölçüm, yaş ya da kuru örnekler üzerinde yapılabilir. Ölçüm için yaş ağırlıkta minimum 4 mg (taze doku), kuru ağırlıkta minimum 1 mg (kurutulmuş ya da parafin blokta) doku gereklidir. Biyopsi sonrası kimyasal ölçüm karaciğer fibrozisinden, sirotik durumdan, demir dağılım paternlerinden olumsuz etkilenebilir (103,104).

Karaciğerde normal demir konsantrasyonunun üst sınırı farklı çalışmalarda, erkekler için 30-39 $\mu\text{Mol/g}$, kadınlar için 18-28 $\mu\text{Mol/g}$ arasında değişir. Demir yüklenmesinin gerek primer gerek sekonder formlarında, karaciğer demir konsantrasyonu genelde erkeklerde 90 $\mu\text{Mol/g}$, kadınlarda 60 $\mu\text{Mol/g}$ 'nin üzerindedir (104,105).

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

2.12. ULTRASONOGRAFİ FİZİĞİ

Tanısal ultrasonografide yüksek frekanslı sesler kullanılır. Dokuya gönderilen ses yüzeylerden tekrar yansır. Buna bağlı yansıyan sesin amplitüdü ve dönüş zamanı ile görüntü oluşturulur. Ses uygun kısa atımlar (pulsar) şeklinde oluşturularak yankının

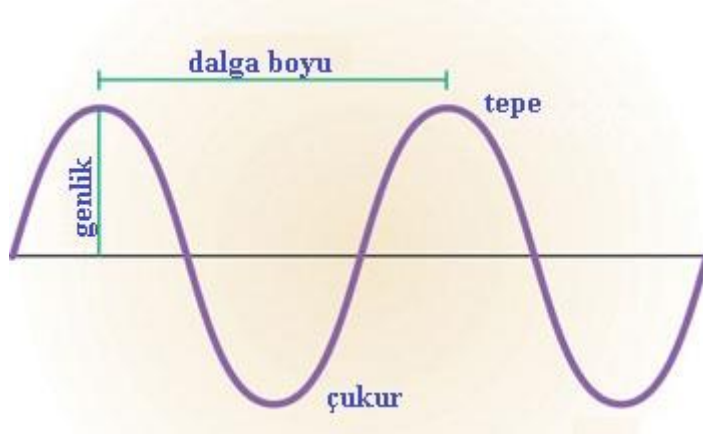
derinliği hesaplanır. Puls yankının kaydedilmesine yetecek uzunlukta olmalıdır. Bu yöntemin genel adı puls-eko sistemidir. Maliyetinin makul sınırlarda olması, yatak başına kolayca taşınabilmesi ve iyonize radyasyon içermemesi günümüzde yaygın olarak kullanan kesitsel incelemelere göre avantajlarındandır. Bu nedenle klinisyenlerin tanısal amaçla istediği öncelikli tetkiktir. Ultrason (US) bir yumuşak doku inceleme yöntemi olup hava ve kemik içeren dokularda kullanımı yetersizdir. İdeal dalga boyu ve frekans ayarları ile yumuşak dokuların incelenmesinde oldukça başarılıdır.

2.12.1. Ultrason Dalgalarının Temel Özellikleri

2.12.1.1. Dalgaboyu ve Frekans

Ses, elastik madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyotları ile yayılan mekanik bir enerjidir. Bir sıkışma ve bir gevşeme periyodu bir ses dalgasıdır (λ). Bu şekildeki enerji yayılımına longitudinal dalga adı verilir (Şekil 12). Bu tür yayılımda enerji yayılım yönünde akar. Transvers yöne doğru enerji yayılımı minimaldir ve fizik önemi yoktur. Sesin yayılım hızı yayıldığı maddeye göre değişir (106).

$$C = \lambda \times f \text{ (m/sn)} \quad c:\text{ses hızı} \quad \lambda:\text{dalga boyu} \quad f:\text{frekans}$$



Şekil 12. Ses dalgasının madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyotları

Ultrases dalga şeklinde bir traseye sahiptir, dalga boyu ve amplitüdü (genlik) bulunmaktadır. Birim zamanda (sn) yinelenen dalga tepesi sayısına frekans, bir dalga biriminin tamamlanma süresine periyot denilmektedir. Sesin tariflenen bu özellikleri ortamda belirli bir hızda yayılımını sağlar (107).

Sesi meydana getiren frekans ise birim zamandaki (sn) titreşim sayısıdır ve birimi Hertz olarak kabul edilmiştir. Kısaca Hz şeklinde gösterilir, 1000 katına kilohertz (kHz),

1.000.000 katına megahertz (MHz) denir (108).

Frekans aralığına göre ses infrason, duyulabilir ses ve ultrason olmak üzere üçe ayrılır. Memeli canlılar farklı frekans aralıklarındaki ses dalgalarını duyabilmekte olup insanda bu aralık 20-20.000 Hz olarak bilinmektedir. Titreşimlerin tekrarlama sayısı 20'den az ise infrases, tekrarlama sayısı 20.000'den fazla olduğunda ise ultrasases olarak adlandırılır. Tanısal ultrasonografide 2-15 megahertz arasında frekanslı ses dalgaları kullanılmaktadır.

Elde edilecek görüntünün çözünürlüğü sesin frekansı ile koreledir. Sesin frekansı arttıkça geçtiği ortamda emilimi (absorpsiyon) artarken daha derine giden ses demeti azalır. Ayrıca frekans artımına bağlı ses demetinin ultrason kaynağından periferik dağılımı azalır. Farklı frekans aralıklarında ultrasases kullanımı derinlikleri farklı yapıları incelemeyi mümkün kılar (109,110).

2.12.1.2. Ultrasasesin Elde Edilmesi ve Yayılımı

Yüksek frekanslı ses oluşturmak için piezoelektrik olaydan faydalanılmaktadır. Elektriksel uyarımın özellikli kristalde oluşturduğu mekanik sıkıştırma ultrasases olarak çevreye dağılırken, kristale dışarıdan isabet eden ultrasasesin mekanik basıncı kristali sıkıştırdığında elektriksel sinyaller açığa çıkar. Bu temel fizikten yola çıkarak elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme metoduna piezoelektrik olay denilmektedir. Daha önce quartz gibi doğal maddelerin kristaller kullanılırken, günümüzde suni seramiklerle istenilen frekansta ultrasases enerjisi sağlanabilmektedir.

Enerjiyi bir biçimden diğer biçime dönüştüren cihazlara transduser denir. Transduserler, kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden yapılmakta ve prob adı verilen bir başlıkta muhafaza edilmektedir. Seramik disklerin kalınlığı, ürettikleri sesin frekansı ile ters orantılı bir şekilde kalınlığı azaldıkça ürettiği sesin frekansı artar. Bu durum da üretilebilecek maksimum frekansı sınırlamaktadır (111).

Sesin yayılım hızı genel olarak $v = \lambda \cdot f$ formülüyle hesaplanmakla birlikte içinden geçtiği maddeye göre değişkenlik gösterir. Sesin dokudaki hızını; maddenin sertliği ve sıkıştırılmaya direncini gösteren elastiklik derecesi (B) ile dansitesi (d) belirler ve $v = \sqrt{B/d}$ şeklinde formülize edilir. Biyolojik dokularda sesin yaklaşık ilerleme hızı 1540 m/s'dir.

Esneklik (elasticity), hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma tipleri ile belirlenen bir doku özelliği olup, sesin ilerleme hızını tayin eden en önemli değişkendir. Doku esnekliği ile sesin ilerleme hızı ters orantılıdır. Örneğin; yağ dokusu esnek ve baskılanabilir bir doku olup yağlı dokularda sesin iletim hızı daha düşüktür. Katı ve sıvıların daha az baskılanabilir oluşları nedeni ile bu dokularda sesin yayılımı daha hızlıdır. Sesin farklı dokulardaki yayılım hızları tablo 2 de verilmiştir. Dokunun atom numarası yoğunlukla doğru orantılıdır (106).

Tablo 2. Ultrasesin Çeşitli Ortamlardaki Yayılım Hızları

Doku-Madde	Hız (m/s)
Hava	348
Polietilen	920
Su	1480
Yağ	1500
Karaciğer	1550
Kan	1570
Kas	1580
Alüminyum	2700
Kemik	4080
Berilyum	12890

2.12.1.3. Akustik Empedans

Dokuların ses dalgalarının yayılımına gösterdiği direnç akustik empedansı oluşturur. Ultrason problemlerine yansıyan ses (yankı) kullanılarak görüntü elde edilir. Yankının proba iletebilmesi için ara yüzey şarttır.

Homojen bir dokudan ilerleyen ses yansıtıcı oluşturmaz, ilerlemeye devam eder ve cihazda anekoik görüntü oluşur. Farklı yapıdaki dokular arasındaki sınırlarda, akustik ara yüzeyler bulunur. Ses yayıldığı ortamdan farklı akustik impedansı olan bir ortamın yüzeyi ile karşılaşır, yön değiştirerek geriye döner (yansıma). Ara yüzeyi oluşturan dokuların akustik empedanslarının farkı yansıma miktarını belirler.

Akustik empedans (Z), sesin yayıldığı ortamın yoğunluğu (d) ve sesin ortamdaki hızına (V) bağlıdır. $Z(\text{kg/m}^2.\text{sn}) = d(\text{kg/m}^3) \times V(\text{m/sn})$ şeklinde tanımlanır ve birimi Rayls ($\text{kg/m}^2.\text{sn}$) dir.

Büyük empedans farklılıkları olan ara yüzeylerde (kemik ve hava ara yüzeyi gibi) ses enerjisinin çoğunluğu geri yansıtılır. Akustik empedans farkı daha az olan (yağ ve kas dokusu) hattan ilerleyen ses dalgası ise ses enerjisi çok az yansıtılarak yoluna devam eder. Yayılma hızı ve akustik empedans dokunun özelliklerine bağlı olup frekans ile ilişkisizdir (112). Yansıma (R) = $(Z_2 - Z_1) / (Z_2 + Z_1)$ ' dir. Burada Z_1 birinci ortamın, Z_2 ise ikinci ortamın akustik empedanslarıdır. $R = 0$ olduğunda, $Z_1 = Z_2$ olup geriye yansıma olmaz. $R = 1$ olduğunda Z_2 , Z_1 'den çok büyük olacağından tam yansıma olur. Hava ile yumuşak dokular arasında R yaklaşık 1 olduğundan R 'yi küçültmek için prob ile doku arasına jel yerleştirilir (106).

2.12.2. ULTRASES İLE İLGİLİ ÖZELLİKLER

2.12.2.1. Sesin Şiddeti

Şiddet, belirli bir alanda belirli bir sürede akan enerji olup saniyede cm^2 başına düşen güç ile belirlenir. Birimi $\text{watt/cm}^2/\text{s}$ ' dir. Tıbbi tanısal ultrason cihazlarında üretilen sesin şiddeti 1-40 miliwatt arasındadır (113).

2.12.2.2. Ultrasesin Q faktörü

Q faktörü, ultrasesin saflığı ve devam ettiği sürenin uzunluğu ile doğru orantılı bir değerdir. Yüksek Q faktörüne sahip ses, saf yani dar bir frekans bandında olup titreşim süresi uzun iken düşük Q faktörüne sahip sesin ise frekans spektrumu geniştir (106).

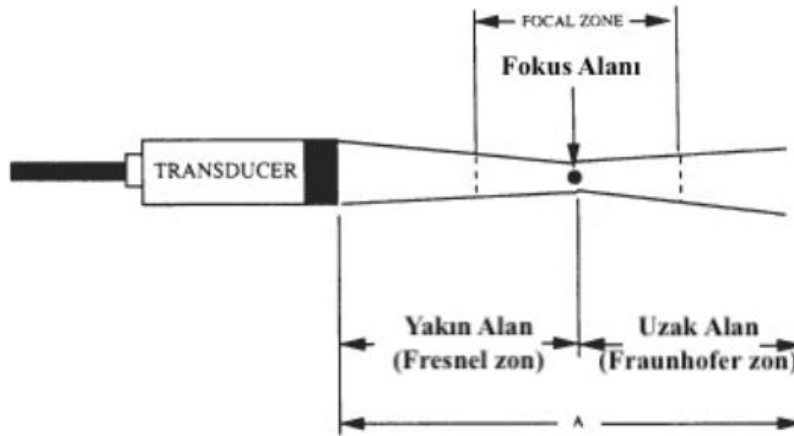
2.12.2.3. Ringdown

Ses dalgasının başlangıcı ve vibrasyonların tam olarak durması arasındaki süreçtir. Yüksek Q faktörü ringdown süresini uzun tutmaktadır (106).

2.12.2.4. Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı

Ses dalgalarının birbirleri ile konstruktif ve destrüktif etkileşimleri ses demetini oluşturur. Etkileşen ses dalgaları aynı frekansta ve aynı fazda ise etkileri konstruktif, aynı frekansta ve aynı fazda ise destrüktif, frekansı ve fazı farklı ise kompleks şekillerde olur. Yüksek frekanslı ultrases dalgaları, odak yüzeyine dik demetler halinde ilerler. Dalga

boyu uzun olan sesin bir ortam içinde ilerlemesi kaynakla ilişkisiz olarak küresel şekildedir. Frekans yükseltilip dalga boyu azaltıldıkça, ses dalgaları konik yayılım özelliği gösterir. Konik ve demetsel yayılımda demet içine enerji dağılımı homojen değildir. Santralde daha saf, birbirine yakın ve enerjisi yüksek, dışarı doğru ise birbirinden uzaklaşan ve ayrışık bir yapıdadır. Fresnel zonu; ses demeti yapraklarının mümkün olduğunca birbirinden ayrılmadan bir arada yayılım gösterdiği proba yakın kısım, Fraunhofer zonu; dağılmanın başladığı kısım veya uzak alan olarak isimlendirilir. Ses demetinin doğrusal olarak seyrettiği bölge yakın zon olup, transduserden başlayarak, ses demetinin doğrusallığının bozulmaya ve çevreye doğru yelpaze şeklinde genişlemeye başladığı bölgeye kadar devam eder. En iyi imaj rezolusyonu (aksiyel-lateral) yakın zonda elde edilmektedir. Ultrason frekansı ile transduser çapının değerleri yakın zonun genişliğinde etkindir. Transduserin çapı ve sesin frekansı arttıkça yakın alan doğru orantılı genişler. Uzak zon ise ses demetinin doğrusal paralel hareketini kaybettiği ve yelpaze gibi genişlediği alanı tanımlar. Bu bölgede görüntü çözünürlüğü giderek azalmakta, görüntü alanının komşuluğundaki nesneler normalden farklı şekillerde ve distorsiyone olarak algılanmaktadır (113). (Şekil 13)

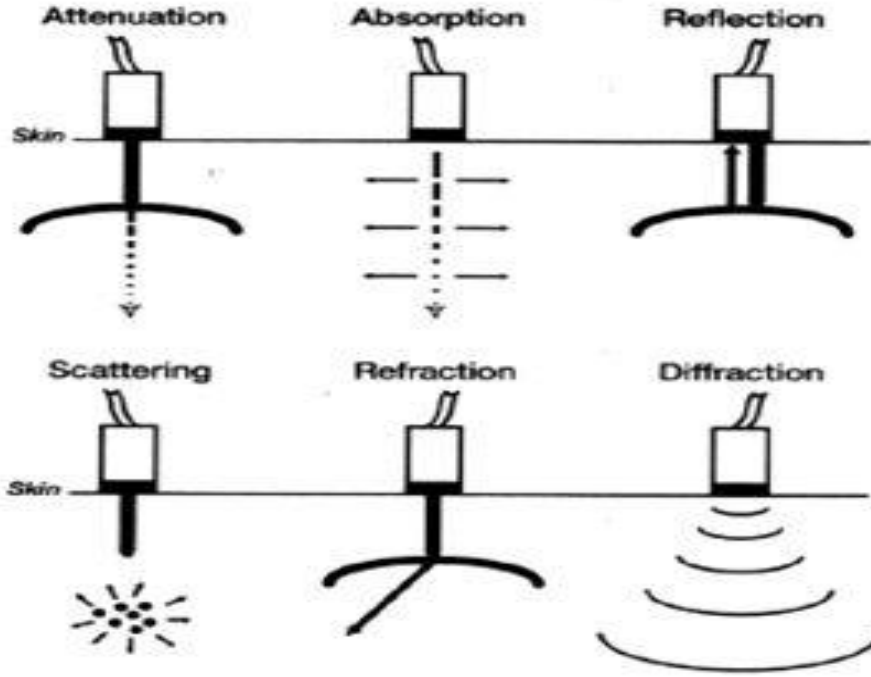


Şekil 13. Ses demetinin yapısı ve uzanımı: Ses demeti konik yayılıma sahip olup orta kısmında (fokus alanında) birbirine yakın ve saftır. Fokus alanı- transduser arasında kalan alana yakın alan, fokus alanından derine ilerleyen kesimine ise uzak alan denir.

Ultrases dalgasının odaklanabilme özelliği sayesinde daha dar pulslar üretilerek lateral çözünürlük iyileştirilebilir. Frekans arttırımı, çevirici boyutu arttırımı, çevirici konkavitesi arttırımı, akustik lens kullanımı gibi yöntemler bu amaç doğrultusunda kullanılır (108,113,114).

2.12.2.5. Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler

Ses demeti madde içerisinde ilerlerken sese tepkisi farklı olan dokuların yüzeylerinden kırılır, yansır ve saçılır. Maddenin akustik empedansı ses ile madde arasındaki etkileşimini belirler. Doku ve ses arasındaki etkileşimler soğurulma, yansıma ve kırılma olarak sayılabilir (109) (Şekil 14).



Şekil 14. Ultrases ve doku etkileşimleri

Yansıma (Refleksiyon)

Yansıma, arayüz oluşumuna sebep olan dokuların akustik empedans farklılığına, ultrason dalgasının geliş açısına, ultrason dalga boyu ile yansıtıcı yüzey arası ilişkiye ve arayüz boyutu ile yüzey özelliğine bağlıdır. Ara yüzey çok düzgün ve büyük yüzeyli ise ses bir aynadaki ışık gibi geri yansır. Buna ayna yansıması denir (109). Düz yüzeye sahip olmayan yansıma geniş açı ile her yöne doğru olup diffüz saçılma olarak ifade edilir. Yansıtıcı yapılar sesin dalga boyunda veya daha küçük ise, her yöne eşit olan (izotropik) Rayleigh saçılması ortaya çıkar. Bu etkileşimde saçılan ekolar çok zayıf olup organların karakteristik parankim görüntüsünü oluşturur (108,113).

Kırılma (Refraksiyon)

Ses dalgasının farklı ortamlarda ilerlerken yön değiştirmesine kırılma denir. Kırılma meydana gelmesi için gönderilen ses demetinin doksan dereceden farklı açıyla arayüze ulaşması ve arayüzün iki tarafındaki ortamlarda sesin farklı hızlarda ilerlemesi gereklidir. Kırılma, çözünürlükte azalmaya, artefaktlara, uzaysal bükülmeye (distorsiyona) neden olur. Ultrasonografik görüntüde bir oluşumun yerinin yanlış belirlenmesinin en önemli nedeni kırılmadır (109,114).

Soğurulma (Absorbsiyon)

Ortamda yayılan dalgasal enerji; enerji dönüşümü ve saçılması nedeniyle gittikçe zayıflar. Doku içinde ilerleyen ultrases, enerjisinin bir kısmını doku atomlarına aktararak, onların vibrasyonuna, rotasyonuna ve ısınmasına neden olur. Ayrıca ortam içindeki bazı yoğun merkezler de ultrasesin her planda saçılmasına ve demet şiddetinin azalmasına yol açar. Soğurulma miktarı, ortama ve ultrasesin frekansına bağlıdır. Frekans büyüdükçe soğurulma katsayısı doğru orantılı artar. Yüksek frekanslı sesin doku içerisinde ulaşacağı derinliğin düşük olması bu nedenledir

Zayıflama (Atenuasyon)

Dokulardan geçen ultrases demetinin gücünde zayıflama (atenüasyon) olur. Ses demetinin frekansı bu durumun en önemli belirleyicisidir. Atenüasyona soğurulma, saçılma ve yansıma yol açar. Bunlardan en önemlisi, soğurulmadır. Görüntünün çözünürlüğü sesin frekansı ile kuvvetli ilişkilidir. Sesin frekansı arttıkça doku içine emilimi (atenuasyon) artar ve dokuya nüfuz etme (penetrasyon) yeteneği azalır. Derin dokulardan daha iyi görüntü elde etmek için düşük frekanslı ses demetleri gereklidir (108).

Diverjans

İlerleyen ses demeti enerjisinin daha geniş alana dağılmasıdır. Yoğunluk, birim alan ile orantılı olduğu için diverjansa bağlı olarak azalmaktadır. Bu nedenle diverjans frekansla ters orantılıdır.

2.12.3. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı

Standart bir ultrasonografi sistemi; puls jeneratörü, transduser, alıcı, sinyal işleyici, görüntüleme, kayıt ünitelerinden oluşmaktadır.

2.12.3.1. Puls Jeneratörü

Puls jeneratörü; yüksek amplitüdlü voltaj verip ultrason dalgalarını oluşturan ve transduseri tetiklemek için zamanlaması hassas bir şekilde ayarlanmış olan birimdir. Bu birim transduserde oluşan puls tekrarlama frekansını (pulse repetition frequency- PRF) kontrol eder.

2.12.3.2. Çevirici (Transduser) ve Yapısı

Çevirici, ultrases dalgalarını oluşturan ve geriye toplayan elektromekanik cihaz olup bu sayede ultrason dalgalarının gönderilmesi ve algılanması sağlanır. Ses oluşturan parçalar ile birlikte diğer elektronik devre elemanlarını da içinde bulunduran, kullanıcının rahatlıkla kullanabileceği koruyucu kısımla birlikte prob adı verilmektedir. Gerçek zamanlı çeviriciler, elektronik ve mekanik olarak iki çeşittir. Elektronik tip çeviriciler; konveks, lineer, faz diziliimli ve aksiyel (radyal) çeviriciler olarak dörde ayrılır.

Lineer diziliimli çeviricilerde sayıları 64 ile 200 aralığında değişen ve bir çizgi üzerinde dizilmiş kristaller bulunur ve bunların aynı anda uyarılmasıyla oluşan ultrases demeti ile tarama işlemi yapılır. Lineer diziliimli çeviriciler, ardışık lineer ya da segmental lineer uyarılı olabilir. Segmental uyarılı çeviricilerde eş zamanlı çeviricilere göre daha fazla görüntü çizgisi oluşturulduğundan dolayı daha kaliteli görüntüler elde edilmektedir. Lineer çeviricilerde bulunan düşük lateral çözünürlük sorunu akustik odaklama kullanılarak aşılmaya çalışılır.

Konveks diziliimli çeviriciler ise sektör tarama formatı oluşturan bükük bir tarama yüzeyi boyunca lineer diziliimli kristallerden meydana gelirler.

Faz diziliimli çeviricilerde, çevirici elemanları kademeli olarak kısa zaman aralıklarıyla uyarılır ve görüntüleme alanı süpürülür tarzda tarama yapılır. Ultrases sektör şeklinde yayılır. Özellikle interkostal boşluklar ve fontaneller gibi zor lokalizasyonlarda görüntüleme kolaylığı sağlamakla birlikte lineer diziliimlere göre daha maliyetlidir.

Aksiyel (radyal) çeviriciler; endoluminal ve intrakaviter görüntülemelerde kullanılan küçük ve çok sayıda kristalin merkezi bir eksen etrafında silindirik düzenleme ile yerleştirilmesi ile oluşurlar. Bu şekilde 360 derecelik görüntü elde edilebilmektedir (110,115).

2.12.3.3. Alıcı

Gönderilen ultrason dalgalarının dokulardan yansiyarak geri gelen kısmını algılayan

ve yükselten birimdir. Geri gelen eko sinyallerinin probdaki kristallere çarparak kristali sıkıştırması veya gevşetmesi sonucunda kristalin uçlarında bir gerilim meydana getirilir. Bu birimde gerilim yükseltme işlemi de yapılır. Derindeki dokulardan zayıf olarak gelen sinyaller daha çok yükseltilirken yüzeydeki dokulardan kuvvetli olarak yansıyan sinyaller daha az yükseltilir. Sonuç olarak zaman-kazanç dengelemesi (time gain compensation-TGC) ile istenilen derinlikteki organların istenilen netlikte görüntülenmesi sağlanır (110).

2.12.3.4. Sinyal İşleyici ve Görüntüleme

Ultrases enerjisinin üretilmesini kontrol eden ve geri dönen ses dalgalarının çeviricide oluşturduğu elektrik enerjisini görüntüye dönüştüren birimlerdir (106). Televizyon ve bilgisayar ekranlarında görüntü oluşturulması osiloskopik sistemlerle sağlanır.

2.12.3.5. Kayıt Ünitesi

Cihazda oluşturulan görüntülerin daha sonra değerlendirilmek ve saklanmak üzere kayıt edilmesini sağlayan ünedir (106).

2.12.4. Ultrasonografide Çözünürlük

2.12.4.1. Uzaysal Çözümleme (Rezolüsyon)

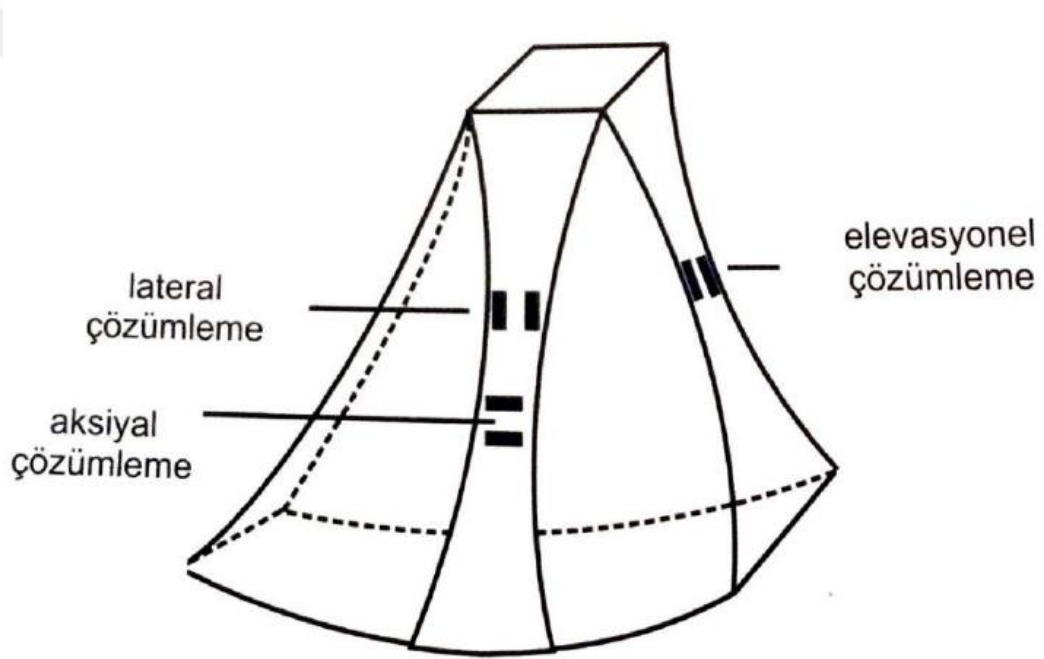
Uzaysal çözünürlük, cihazın yan yana iki noktayı ayırt edebilme gücünü belirtir. Gönderilen pulsların hacmi ses demetinin uzaysal çözümleme gücünü belirler. Puls ile uzaysal çözümleme arasında ters korelasyon olup puls küçüldükçe uzaysal çözümleme artar. Pulsun uzunluğu aksiyal yönde, eni lateral yönde, derinliği ise kesit kalınlığı yönündeki (elevasyonel) uzaysal çözümlemeyi belirler (113,116). (Şekil 15)

Aksiyel çözümleme, ses dalgasının ilerlediği düzlemdeki iki farklı noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Aksiyel çözünürlük fizik ilkelerine göre iki ayrı doku arasındaki uzaklığın görüntülenebilmesi için gönderilen pulsun uzunluğunun bu mesafenin yarısından fazla olması gerekir. Frekansın artırılması veya dalga boyunun kısaltılması ile puls süresi kısalır ve aksiyel çözümleme artar. Aksiyel çözümleme derinlikten bağımsız olup vurunun süresi, dalga boyu ve frekansı ile ilişkilidir (110, 113, 116).

Lateral çözümleme, sesin dalgasına dik düzlemdeki iki noktayı ayırt edebilme becerisidir. Işın demetinin çapı derinlikle değiştiğinden dolayı lateral çözünürlük de

derinlikle değişir ve en iyi lateral çözünürlük, ses demetinin çapının transduser çapının yarısı olduğu, fokal zonda elde edilir. Lateral rezolüsyon, transduser boyutu ve frekansın bir fonksiyonu olan efektif ses demeti genişliği ile ters orantılıdır. Yani transduser boyutu küçüldükçe ve frekansın artmasına bağlı ses demet genişliği azaldıkça, lateral çözünürlük artar. Ancak frekansın artması ile birlikte dalganın derin dokulara etkisi azalır (113, 114, 116).

Elevasyonel (Azimuth) çözümleme, kullanıcıdan bağımsız olarak kesit kalınlığı yönündeki çözünürlüğü belirtir. Lateral ve elevasyonel çözümleme aksiyel çözümlemeye göre çok daha zayıftır. Çevirici elemanların yüksekliğince belirlenir (110,113,117).



Şekil 15. Ultrasonografik bir kesitin görünümü ve uzaysal çözümleme (113).

2.12.4.2. Kontrast Çözümleme (Rezolüsyon) ve Gürültü

Kontrast sinyal amplitüdündeki farkla oluşur. Kontrast çözümleme gücünü belirleyen ekonun amplitüdü ve dokunun zayıflama değeridir. Bu yüzden uzaysal çözümlemeyi arttıracak olan frekansın yükseltilmesi ile eko amplitüdünü yükseltecek olan frekansın düşürülmesi arasında bir denge kurulması kaçınılmazdır. Yüksek kontrast çözümlemesi için gerekli bir diğer durum gürültünün de düşük olmasıdır. Derindeki yapılardan gelen

ekolar yeteri kadar güçlü olsalar da transdusere ulaşınca kadar soğrulma sebebi ile zayıflar. Bu ekoların amplitüdü, zamana göre ses intensitesinin (gain) yükseltilmesi (Time-Gain Compansation=TGC) ile artırılabilir, ancak beraberinde gürültüyü de artırır ve sonuç olarak görüntünün karlı bir görünüm almasına ve lezyon görüntülenememesine sebebiyet verir. İntensitenin arttırılması aynı seviyedeki güçlü ekoların yayılmasına ve dolayısıyla lateral çözümlemenin de düşmesine sebep olur. Dokudaki ayrıntının görülebilmesi kontrastın gürültüye oranına bağlı olup gürültünün başlıca kaynağı ise sistemdeki elektronik yükseltmedir. Bazen elektrik dalgalanmalarından bazen de iyi çalışmayan bir transduser elementinden kaynaklanabilir. Temporal ve uzaysal ortalama alma gibi postprosesing işlemleri kontrast gürültü oranını artırırken çerçeve hızı ve uzaysal çözümlemenin düşmesine sebep olur. Oluşturulan sesin gücü veya Atım Yinelenme Frekansı (PRF) artırılırsa kontrast çözümlemesi iyileşebilir, ancak ses gücü açısından transduserin bir kapasitesi vardır (113).

2.12.5. Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod)

Ultrasonografik dalgaların gönderilmesi ile dokulardan dönen sinyaller ekranda A-mode, B-mode ve M-mode olmak üzere üç değişik biçimde gösterilir (113).

2.12.5.1. A-MOD (Amplitüd Modu)

A mod ya da amplitüd modu, dikey eksen de dönen eko sinyallerinin amplitüd gücünü ve yatay eksen de zamanı (mesafe) gösteren tek boyutlu görüntü oluşturur. Bunlar grafikler halinde monitörde gösterilir. Ölçüm değerleri niceldir (106).

A mod görüntüleme tanısal olarak sadece oftalmolojide kullanılır.

2.12.5.2. M-MOD (“Motion”, Hareket Modu)

Hareketli yapılardan dönen dalgalar yatay eksen de zaman, dikey eksen de ise derinlik grafiği şeklinde ekrana aktarılır. Sıklıla ekokardiyografi sırasında kardiyak fonksiyonların incelenmesinde kullanılır (110).

2.12.5.3. B-MOD (“Brightness”, Parlaklık Modu)

Ekolar parlak noktalar olarak görüntülenir. Nokta ne kadar parlaksa dönen dalga nın şiddeti de o kadar fazladır. Eko amplitü dleri gri skalada kodlanarak görüntü oluşturulur. İncelenen alan A-tarama çizgileri ile hızla taranarak, ekranda farklı parlaklıkta

noktalardan oluşan iki boyutlu canlı kesit görüntüleri izlenebilir. Bu görüntülemelere iki boyutlu görüntüleme de denir (114).

2.12.6. Ultrason Elastografi

Elastografi dokunun uygulanan bir kuvvete cevabını ve böylelikle elastikiyetini ve sertliğini ölçen invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Kolay uygulanabilir, pratik, düşük maliyetli olması ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle daha çok US ile birlikte kullanılmaktadır (118,119). Bunun için standart US cihazlarına mekanik aksam ve yazılım eklenmesi gerekmektedir. Elastografi ve palpasyon verileri benzetmekle beraber elastografi duyarlılığı daha yüksek ve daha objektif bir yöntemdir. Elastografi dokuların çeşitli etkenlerle sertleşmesi veya yumuşaması sonucunda, hastalıkların saptanmasında ve karakterizasyonunda bazen yardımcıdır (120). Dokulardan alınan sinyallerden elde edilen görüntülere ‘elastogram’ adı verilir. Dış kuvvet uygulanan dokuda ve çevresinde oluşan basınç değişimleri ultrasonografi ile ölçülerek incelenen dokuların elastik özelliklerini belirten kantitatif elastografi değerleri elde edilebilir. Elastografide görüntü elde etmek ve ölçüm yapmak için uygulanacak kuvvet manuel olarak uygulayıcı eli ve dış mekanik cihazla, fizyolojik hareketle veya doğrudan ultrason probundan çıkan akustik dalgalarla elde edilebilir (121,122).

Gerinim (strain), dokunun uygulanan kuvvet neticesinde gösterdiği yer değişikliği miktarıdır. “Hooke yasası” gerinimin uygulanan basınçla doğru orantılı olduğunu ve uygulanan basınç ile gerinimin oranının dokuların esneklik katsayısını gösterdiğini söylemektedir. Hooke yasası, Young modülü ve Poisson oranı ile tanımlanan esneklik fiziği, mekanik temellidir. Esneklik fiziğine göre dokunun elastisite katsayısı ile dokunun uygulanan basınca karşı gösterdiği şekil değişikliği ters orantılıdır. Esneklik katsayısı, en doğru şekilde Young tarafından ifade edildiği için günümüzde Young modülü olarak da anılmaktadır. Young modülü, dokulardaki longitudinal kuvvetler neticesinde oluşan longitudinal deformite miktarını ölçmeyi sağlar. Kuvvetin doğrultusu boyunca uygulanan baskı, bu kuvvet doğrultusunun kenarlarında dağılımlar oluşturması sebebiyle, gerinim/aksiyal gerinim oranı (lateral ile elevasyonel) Poisson oranı olarak adlandırılmaktadır (123,124).

2.12.7. Ultrason Elastografi Teknikleri

Elastografi teknikleri, basıncın uygulanma şekline, dokudaki yer değiştirme özelliklerine ve görüntü oluşturma yöntemine göre çeşitlilikler göstermektedir. Klinik pratikte başlıca strain (kompresyon), shear-wave, transient ve akustik radyasyon force elastografisi kullanılmaktadır. Bu tekniklerden strain elastografi yarı-statik diğerleri ise dinamik US elastografi teknikleridir. Yarı statik tekniklerde dokulara bir prob ile mekanik olarak bir dış kuvvet uygulanırken dinamik tekniklerde ise dış kuvvete ihtiyaç olmadan probdan çıkan akustik dalgalarla kuvvet uygulanır (125).

2.12.7.1. Strain (kompresyon) Elastografi

Yarı statik bir yöntem olup yaygın kullanılan elastografi tekniğidir. Bu teknikte uygulanan kuvvete yanıt olarak ortaya çıkan doku deformasyonu ve yer değişimi görüntülenir. Kuvvet uygulanmadan önce ve kuvvet uygulandıktan sonra oluşan doku deformasyonu ölçülür. Dokunun uygulanan kuvvet doğrultusunda kontrakte veya ekspanse olması 'strain' olarak ifade edilir. Uygulanan kuvvet ultrason probu ile vücut yüzeyine bası ve geri çekme şeklindedir. Anlık görüntüleme ile dokunun prob ile bası (kompresyon) ve probun geri çekilmesi (dekompresyon) sırasındaki hareketi US ekranında B-mod ve renkli elastogram olarak ayrı iki pencerede izlenebilir. Görüntüler dokuların strain özelliklerine göre renkli veya gri skala görüntülerde kodlanırlar (126). Çoğunlukla sert dokular mavi renkte yumuşak dokular kırmızı renkte, ara sertlikteki dokular ise yeşil renkte izlenirler (121). Bu tekniğin temel limitasyonları elastografi ölçümlerinin rölatif olarak kalitatif özellikte olması ve kullanıcı bağımlı olup uygulanan bası miktarına bağlı olmasıdır (127).

2.12.7.2 Shear Wave Elastografi

Dinamik bir yöntem olan shear wave elastografi ile iki ya da üç boyutlu görüntüler oluşturulabilir. Dış kuvvet yerine prob ile dokuya (0,03-0,4 ms) yüksek güçlü (frekans 2,67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti uygulanır ve dokuda oluşan shear dalgalarının yayılım hızı ölçülür. "Shear wave" hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılı olup shear wave elastografi tekniği gerçek-zamanlı bir US elastografi yöntemidir. Bu yöntem sayesinde elastikiyetin uzaysal varyasyonları B-Mod aracılığı ile görüntülenip kaydedilebilmektedir. Shear dalgalarının hızları m/sn, dokunun elastisitesi ise kilo Pascal

(kPa) ile ifade edilir (127).

Dokunun elastisitesi $E = \rho c^2$ formülü ile ölçülür. Bu formülde E doku elastisitesini, ρ doku dansitesini (kg/m^3), c ise SW hızını (m/sn) gösterir (127). “Shear wave” elastografi ultrason probundan yayılan dalgaya bağımlı olup, dışardan kompresyon gerektirmediği için daha az uygulayıcı bağımlı ve daha çok tekrar edilebilirdir (128).

2.12.7.3 Transient Elastografi (TE)

Dinamik bir yöntem olup vibrasyon elastografi olarak da bilinir ve shear-wave elastografinin bir versiyonudur. Karaciğerin incelenmesinde kullanılmaya başlanan ilk ultrason temelli elastografi yöntemi olup günümüzde genellikle karaciğer incelemelerinde kullanılmaktadır (125).

Değerlendirmede hasta supin pozisyonda yatarken interkostal aralığı arttırmak için sağ kol hiperabduksiyona getirilir. Ölçümler karaciğer sağ lobundan midaksiller çizgi ve ksifoid procesten geçen transvers çizginin kesişim yerinden alınır. Bu teknikte bir piston gibi hareket eden ultrason probu aralıklı olarak cilt üzerinden dokuya dış mekanik impuls uygular ve bu impuls ile incelenen dokuda shear dalgaları oluşur. Bu shear dalgalarının derinliğe göre yerdeğişimi ve ultrason dalgası yönündeki shear dalgasının hızı M-mod dakine benzer şekilde belirlenebilir. İnceleme ortalama 5-10 dakika sürer. İncelenen saha karaciğer biyopsisi ile değerlendirilen alanın 200 katıdır. Tekniğin avantajı gözlemci içi ve gözlemciler arası farklılığın minimal olmasıdır. Fakat TE tekniğinde görüntü elde edilemediğinden fokal karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılamaz. Tekniğin obezlerde kullanımı sınırlı olup obezite arttıkça yöntemin güvenilirliği azalmaktadır. TE perihepatik sıvı varlığında kullanılamaz (129).

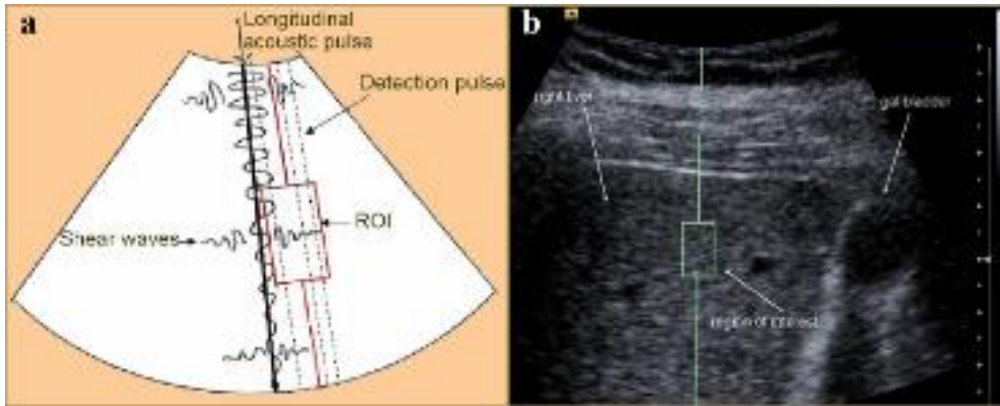
2.12.7.4. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Akustik radyasyon kuvveti impulsu ile dokuların uyarıldığı bir yöntemdir. Akustik radyasyon kuvveti bir ortamda akustik dalgaların yayılımı ile ilişkilidir (130). ARFI tekniğinde, US probu ile oluşturulan kısa süreli (0,03-0,4 msn) ve yüksek enerjili akustik pulslar değerlendirilecek sahayı temsil edecek büyüklükteki inceleme alanı [region of interest (ROI)] ile belirlenen dokuda lokalize çok küçük boyutta yer değişikliğine (1-20

μm) neden olur. Bunun sonucunda shear dalgaları oluşur ve bu dalgalar US cihazı tarafından ultrason korelasyon yöntemi ile tespit edilir (131). ARFI tekniği ile shear dalgalarının hızları ölçülmeden sadece akustik radyasyon kuvveti impulsu ile dokularda oluşan yer değişiklikleri ölçülerek kalitatif görüntüler elde edilebilir. ARFI görüntülemesinde siyah beyaz görüntülerde yumuşak dokular parlak renkte, sert dokular ise siyah renkte izlenir. Kantitatif değerlendirmede ise doku sertliği ile SW hızı doğru orantılıdır. ARFI tekniğinde shear dalgaları hızının ölçümü $1 \times 0,5$ cm boyutlarında dikdörtgen bir kutucukta yapılır. Shear dalgalarının hızları m/sn ile ifade edilir ve doku elastisitesinin kareköküne eş değerdir. ARFI görüntülemenin Virtual touch tissue imaging ve virtual touch tissue quantification olmak üzere iki farklı uygulaması mevcuttur (132).

2.12.7.4.1. Virtual Touch Tissue Imaging

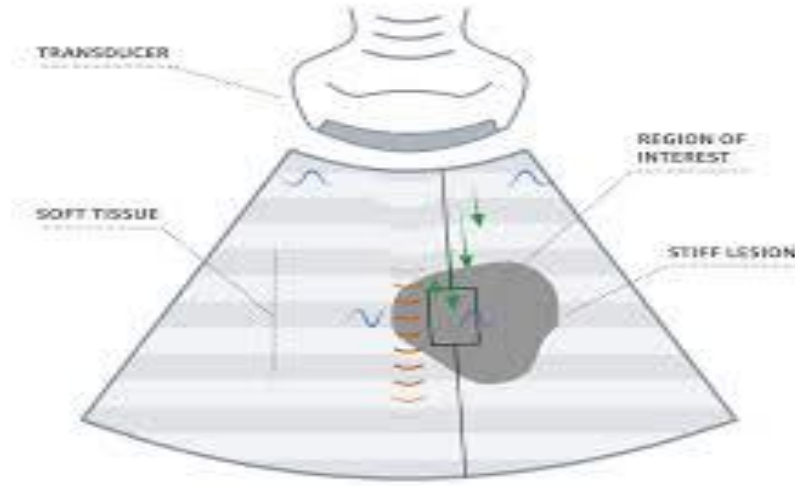
Bu yöntem dokunun sertliğine (elastisitesine) göre istenilen bölgede (region of interest-ROI) kalitatif bir gri skala haritası oluşturmaktadır. Bu görüntü dokuya gönderilen akustik itiş pulsunun neden olduğu yer değişikliği ölçülerek oluşturulmaktadır (133) (Resim 1).



Resim 1. Shearwave dalgalarının oluşumunun şematik gösterimi

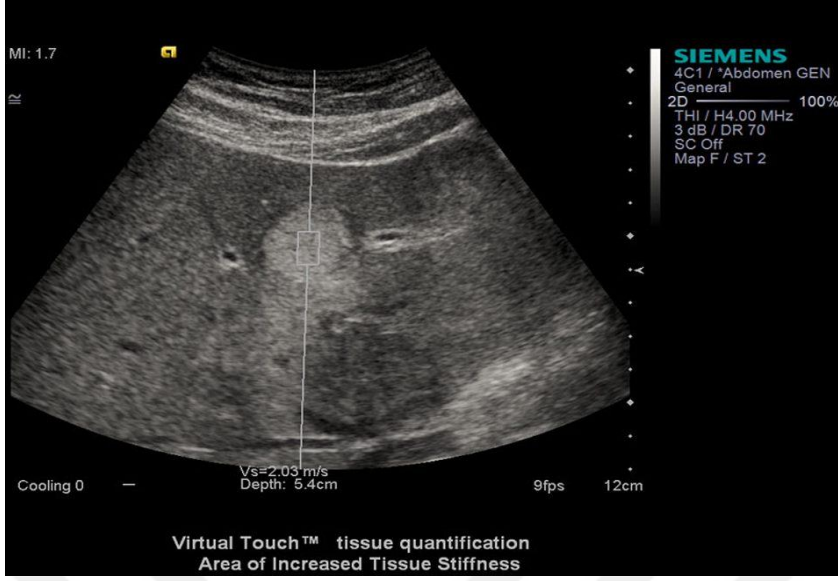
2.12.7.4.2. Virtual Touch Tissue Quantification

Bu yöntemde kalitatif görüntülemeye ek olarak shear wave hız değerleri sayısal olarak ölçülmektedir (Şekil 16).



Şekil 16. Virtual Touch tissue quantification çalışma prensibi Şematik çizimi: İstenilen bölgede (region of interest-ROI) shear wave (mavi) oluşturabilmek için akustik itiş pulsu (turuncu) kullanılmaktadır. Tarama pulsları bu alandan geçen shear wave'ler ile etkileşim gösterdiğinde belirli bir zamandaki shear wave lokalizasyonunu ortaya çıkarır ve shear wave hızını hesaplamaya olanak sağlar. Bu sayısal değer ölçüm yapılacak yerin veya dokunun sertliğine bağlıdır.

Sert olan yani elastikiyeti az olan dokularda shear wave daha hızlıdır. Shear wave akustik itiş pulsu tarafından indüklenen dokudaki değişikliğe dik bir şekilde oluşmaktadır. Benzetme olarak suya düşen taşın etrafında oluşturduğu dalgalar gibidir. Konvansiyonel ultrason dalgalar direkt ölçülebilirken shear wave direkt transduser tarafından algılanmaz. Ayrıca shear wave konvansiyonel ultrason dalgalarına göre on bin kat daha hızlı bir şekilde attenüasyona uğramaktadır. Bu nedenle daha hassastır. Doku içerisinde dağılan shear wave gönderilen ultrasonografik ses demeti ile ölçülebilir. Ölçüm yapılacak anatomik bölge (region of interest- ROI) konvansiyonel ultrasonografik görüntüleme ile belirlenir. Akustik itici puls ölçüm yapılacak bölgenin lateraline iletilir böylece ölçüm yapılacak bölgede shear wave meydana gelir. Ultrasonografik ses demeti sonografik dalga boylarının 1/100'ünden büyük dalga boylarına sensitif olup dokuya itiş pulsun trasesinden gönderilmektedir. Bu ses demetleri shear wave'ler tespit edilinceye kadar kontinyu olarak iletilmektedir. Shear wave'lerin oluşumu ile pikinin tespiti arasındaki zaman shear wave hızını (velocity) ölçmede kullanılır. Birden çok ölçüm yapılarak tanımlanan hız (shear wave velocity) elde edilir (Resim 2)(124,134,135).

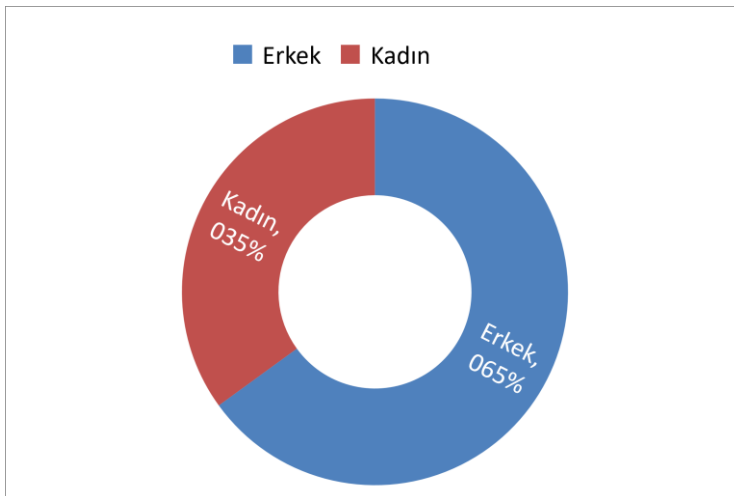


Resim 2. Virtual Touch tissue quantification ile lezyondan elastografi ölçümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

Bu araştırmaya Kasım 2018-Kasım 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde pediatrik hematoloji bölümü tarafından beta talasemi major tanısı ile takipli, kronik kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan 18 yaş altı (64 – 216 ay arası) 26'sı erkek (%65), 14'ü kadın (%35) 40 hasta dahil edildi (Grafik 1). Seçilen hastalarda klinik ve laboratuvar olarak sistemik ya da karaciğere lokalize ek hastalık bulgusu yoktu. Hastaların her biri için hastane veri sistemi üzerinden karaciğerde demir birikimini değerlendirmeye yönelik T2* MR görüntülemesi, ARFI elastografisi ve serum ferritin değerlerine ulaşıldı. Serum ferritin değerleri ve ARFI elastografi incelemeleri, MR çekimlerinin öncesi ve sonrasını kapsayan en fazla 2 aylık zaman aralığına aittir. Bu retrospektif çalışma için Gaziantep Üniversitesi etik kurulundan 2019/499 nolu karar ile onay alınmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan tüm hastalardan onay alınmıştır. İşleme koopere olamayan, geçirilmiş cerrahi öyküsü ya da akut ve/veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, shear wave elastografi ölçümü cihaz tarafından yapılamayan hastalar (cihaz ölçüm sınırlamalarından dolayı) çalışma dışı bırakıldı.

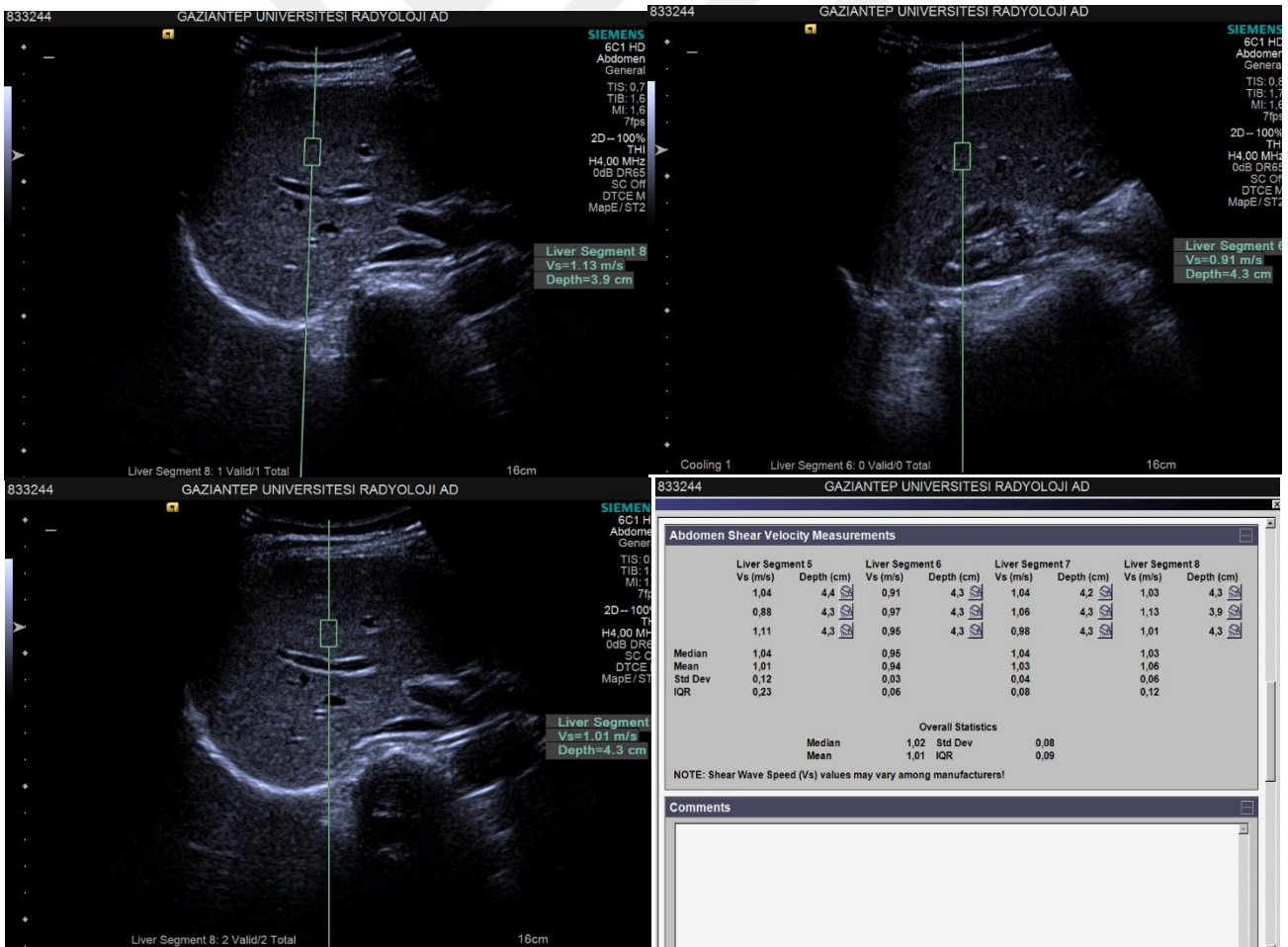


Grafik 1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı

3.2. Ekipman ve Gri-Skala Ultrasonografi -Shear Wave Elastografi incelemesi

Konvansiyonel gri-skala ultrasonografik inceleme ve ARFI elastografi ölçümleri Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) cihazında, 6C1 HD konveks prob kullanılarak Virtual touch tissue quantification (VTQ) yazılımı ile tek bir radyolog tarafından yapılmıştır. İşlem esnasında B-mod görüntüleme ile karaciğer morfolojisi değerlendirildikten sonra elastografi moduna geçildi.

Hastalardan işlem öncesinde en az 8 saat aç kalması istendi. Hafif sağ lateral dekübit pozisyonda, sağ kol maksimum abduksiyona alınarak, hasta hafif nefesini alıp tuttuktan sonra, karaciğer sağ lobdan, major vasküler yapılardan kaçınarak ve Glisson kapsülünden en az 2 cm uzağa yerleştirilen 10x5 mm boyutlarında ROI yardımıyla metre/saniye (m/sn) biriminden değerler elde edildi. Ölçülen toplam on adet shear wave hızının mean değerleri kullanıldı (Resim 3). Veriler dijital ortama kaydedildi.



Resim 3. ARFI elastografide ROI yerleştirilmesi

3.3. T2* MR Görüntülemesi

Olguların karaciğer görüntülenmesi 3 tesla (T) MRG (Philips Ingenia, Netherlands) cihazında yapıldı. MR çekimlerinde vücut koili kullanıldı. İncelemeler supin pozisyonda elde olundu. Toplam çekim süresi her olgu için yaklaşık 2 dakikaydı. Karaciğer demir birikimine yönelik multi TE GRE sekansı kullanılıp aksiyel planda görüntüler elde olundu. MR incelemeleri için kullanılan parametreler: TR/TE: 5,7/0,97 msn, FOV: 360x327x201 mm, Matriks: 144x131x67, FA: 3, NSA: 2, kesit kalınlığı: 4 mm, kesit sayısı: 40 şeklinde idi.

Değerlendirmeler ayrı bir çalışma istasyonunda (Philips IntelliSpace Portal) özel yazılım kullanılarak yapıldı (Cardiac VX).

Karaciğer demir yükü T2* relaksometri yöntemi kullanılarak ölçülmüş olup sağ lob segmentlerinde mümkün olduğunca vasküler yapılardan ve artefaktlardan uzak alanlar seçilerek ROI (Region of interest) çizimleri yapıldı. Her hasta için farklı TE değerlerindeki görüntülerde toplam on adet ROI çizimlerinden ölçümler alınarak mean değerler çalışmada kullanıldı.

Karaciğer demir birikiminin şiddeti normal-hafif-orta-ciddi olarak sınıflandırıldı. Karaciğer demir birikimi için T2*<1.05 ms ciddi, 1.05-2.3 ms orta, 2.3-8.4 ms hafif, >8.4 ms normal olarak kabul edildi (7).

3.3. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin iki bağımsız grupta test edilmesinde Studen t testi, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin iki bağımsız grup arasında farkının test edilmesinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılan sayısal değişkenlerin üç grupta karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD testleri, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin üç grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn testleri kullanılmıştır. İki yöntem arasındaki uyumun test edilmesinde Intraclass korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. T2* MR değerleri ile oluşturulan gruplara göre ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri için kesim noktası belirlenmesinde ROC curve analizi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza beta talasemi majör tanılı, kronik transfüzyon bağımlı, şelasyon tedavisi alan 26 (%65) erkek, 14 (%35) kız olmak üzere toplam 40 hasta dahil edilmiş olup ortalama yaş ay cinsinden 136,25 olarak hesaplanmıştır. Hastaların genel tanımlayıcı verileri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Genel tanımlayıcı istatistikler

Hasta sayısı	40
Kadın/Erkek	14/26
Yaş aralığı (ay)	64-216
Yaş ortalaması (ay)	136,25 ($\pm 38,97$)

Bütün hastaların karaciğer demir birikim şiddeti T2* MR verilerine göre sırasıyla normal, hafif, orta ve ağır olarak gruplandırıldı. Bu açıdan değerlendirildiğinde hastaların 4'ünde (%10) karaciğerde demir birikimi saptanmazken, geriye kalan 36 hastanın 11'i (%27,5) hafif ve 25'i (%62,5) orta derecede demir birikimi ile uyumlu olup ağır demir birikimli hastamız bulunmamaktadır. Karaciğer demir birikim şiddetine göre düzenlenen alt grupların tanımlayıcı verileri tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Karaciğerde demir birikim şiddetine göre hasta gruplarının tanımlayıcı verileri

	Hasta Sayısı	Kadın/Erkek	Yaş Ortalaması	Oran (%)
Normal	4	1/3	137,5 ($\pm 17,60$)	10
Hafif	11	4/7	144,8 ($\pm 44,87$)	27,5
Orta	25	9/16	132,3 ($\pm 39,24$)	62,5
Ciddi	-	-	-	-

Karaciğerde demir birikim şiddetinin yaş ile ilişkisini incelemek için Anova testi kullanıldı (Tablo 5). Yaş ile karaciğer demir birikim şiddetleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,638$).

Tablo 5. Karaciğerde demir birikim şiddetine göre hasta gruplarında ortalama yaş

	Hasta Sayısı	Ortalama Yaş	Std. Sapma	P
Normal	4	137,5000	17,59735	0,638
Hafif	11	144,8182	44,86606	
Orta	25	132,2800	39,24126	
Toplam	40	136,2500	38,96859	

P<0,05

T2* MR, ARFI elastografi, serum ferritin ve yaş parametrelerinin cinsiyete göre durumunu değerlendirmek için Studen t testi ve Mann Whitney U kullanılmıştır. Erkeklerin ARFI ölçümleri kızlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,009). İstatistiksel veriler tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Cinsiyete bağlı değişim tablosu

	cinsiyet		P
	E	K	
YAŞ ^{&}	137,15±40,31	134,57±37,76	0,845
ARFI ^{&}	1,50±,28	1,30±,17	0,009
T2* [†]	1,82[1,35-4,10]	1,74[1,41-2,83]	0,878
FERRİTİN [†]	1946,50[859,00-2904,00]	1654,50[1131,00-2909,00]	0,922

& ortalama±st.sapma , † medyan[%25-%75]

P<0,05

Çalışmaya katılan bütün hastalarda, karaciğer demir birikiminden bağımsız olarak, serum ferritin düzeyleri normalden yüksek izlendi. Karaciğerde demir birikim şiddetine göre düzenlenen hasta gruplarında ortalama ARFI elastografi ve ortalama serum ferritin değerleri LSD testi kullanılarak hesaplandı. Tariflenmiş olan hasta grupları arasında hem ortalama ARFI elastografi hem de ortalama serum ferritin değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,001, p=0,007). İstatistiksel veriler tablo 7'da verilmiştir.

Tablo 7. Karaciğerde demir birikim şiddetine göre hasta gruplarında ortalama ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri

	Normal	Hafif	Orta	P
Ortalama ARFI Elastografi (m/sn)	1,11	1,21	1,55	0,001
Ortalama Serum Ferritin (ug/L)	557,50	1282,00	2179,00	0,007

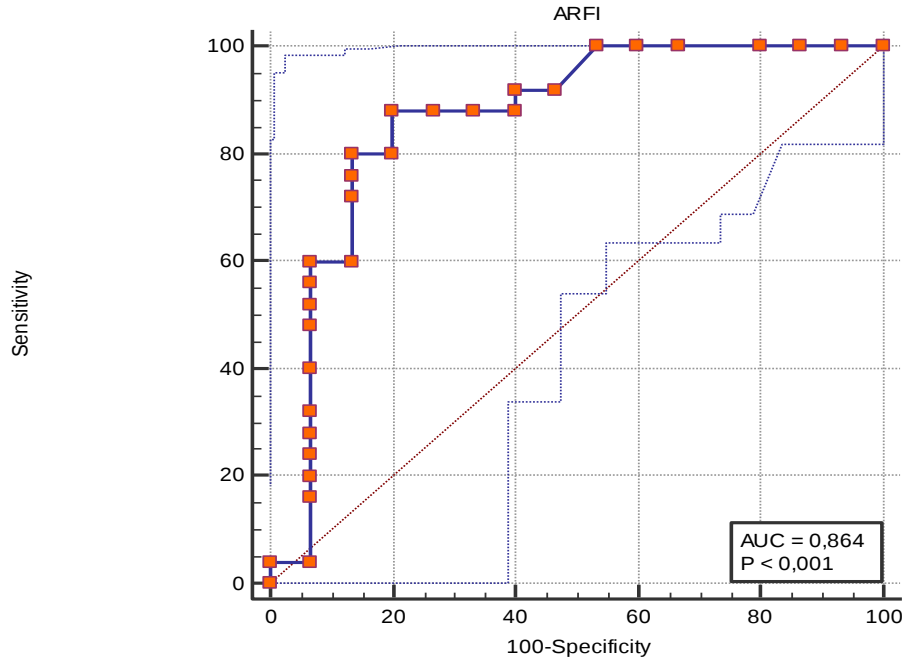
P<0,05

Bu hasta gruplarının her biri için ortalama ARFI elastografi ve ortalama serum ferritin değerleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığı Kruskal Wallis ve Dunn testleri ile değerlendirilmiştir. Buna göre ortalama ARFI elastografi değerleri bakımından orta grup hafif grubundan ve normal grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,003, p=0,001) normal grup ile hafif grubu arasında ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,248). Ortalama serum ferritin değerleri bakımından orta grup ve hafif grup, normal grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,002, p=0,0025) orta grup ile hafif grubu arasında ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,297).

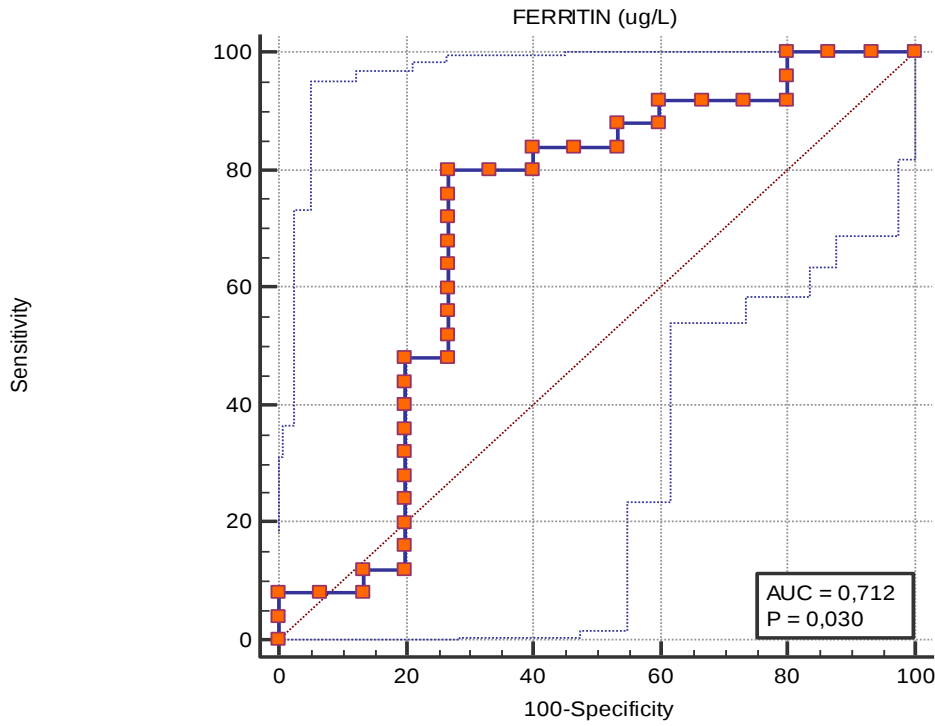
Karaciğerde demir birikim şiddetine yönelik T2* MR değerleri kullanılarak oluşturulmuş olan gruplarda ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri için kesim noktası belirlenmesinde ROC curve analizi kullanılmıştır. Normal grubun hasta sayısının yeterli olmaması ve normal grup ile hafif grup arasında anlamlı farklılık saptanamadığından dolayı karşılaştırma normal grup + hafif grup ile orta grup arasında yapılmış olup ilgili bulgular Grafik 2 ve Grafik 3'te verilmiştir. Oluşturulmuş olan bu iki grup arasında hem ARFI elastografi hem de serum ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p<0,001, p=0,03) olup yaş ve cinsiyet dağılımı arasında ise anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. ARFI elastografi ve serum ferritin için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan (AUC) değerleri elde edildi (Güven aralığı: %95). AUC değeri ARFI elastografi için 0,864, serum ferritin için 0,712 olarak hesaplandı. Buna göre orta derecede demir birikiminin parankimal etkilerini belirlemede ARFI elastografinin iki grubu ayırmada optimal kesme değeri %88 sensitivite ve %80 spesifite

ile 1.29m/sn olarak bulundu. Serum ferritin değerinin iki grubu ayırmada optimal kesme değeri ise %80 sensitivite ve %73 spesifite ile 1456 ug/l olarak bulundu.

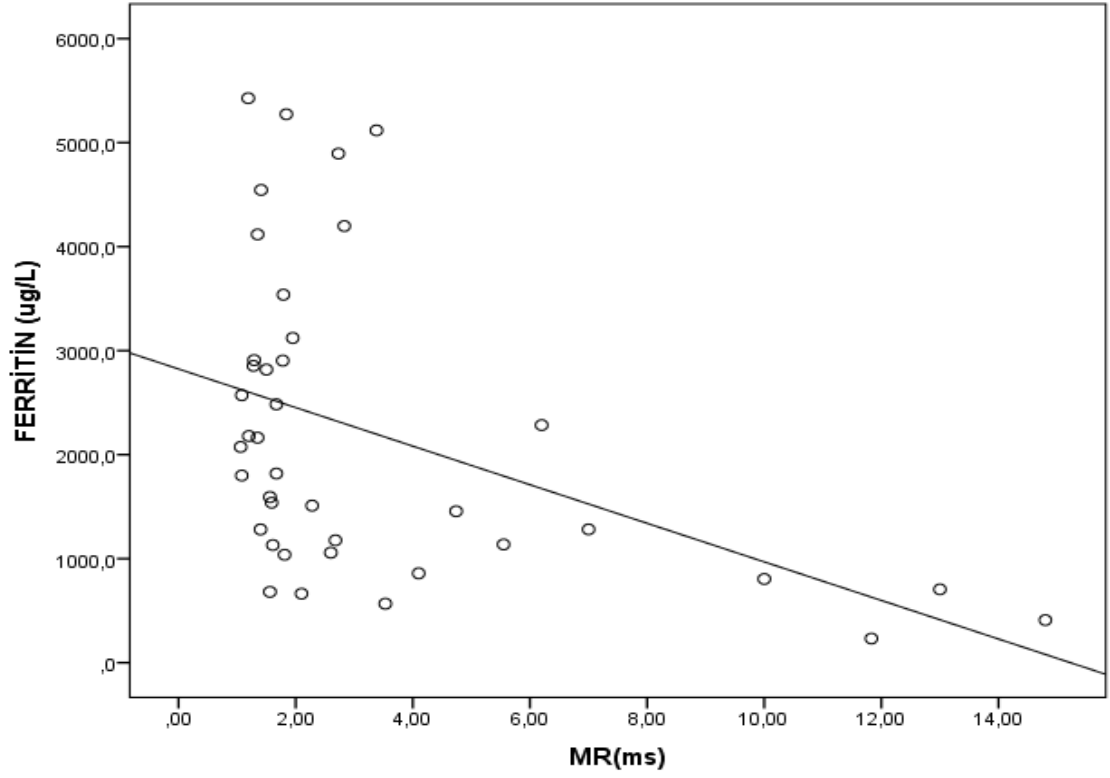
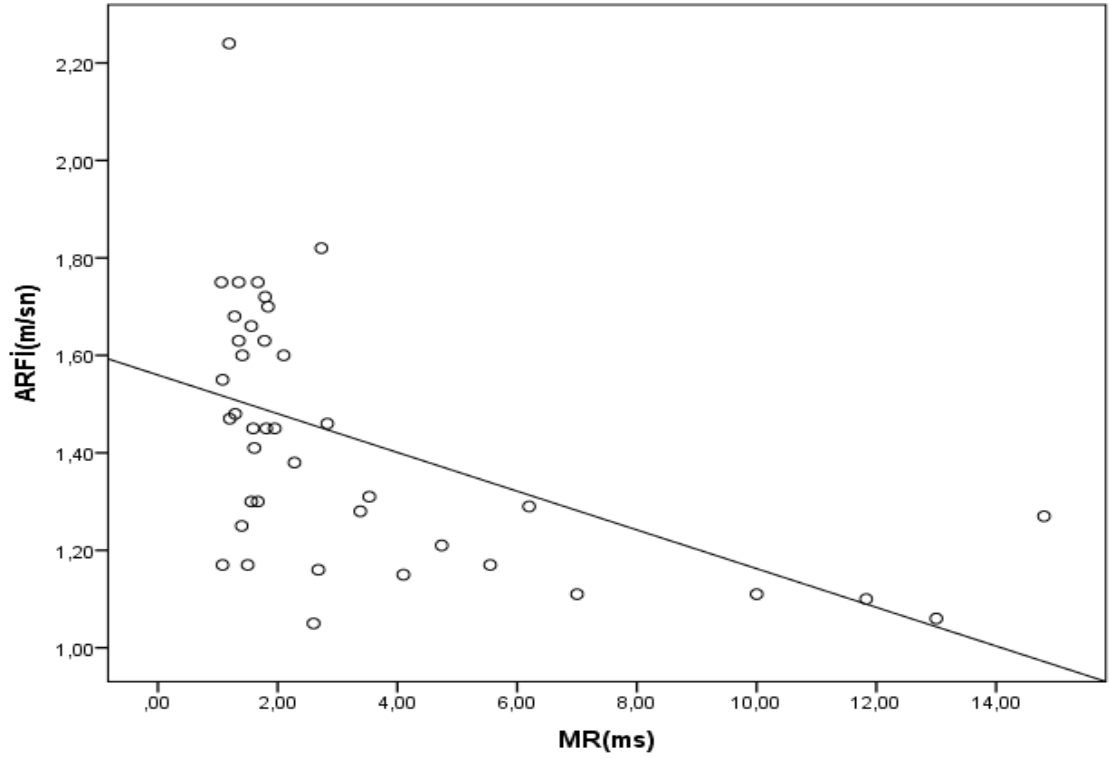
Grafik 2. Karşılaştırma grubuna ait ARFI elastografi değerlerinin ROC eğrisi grafiği

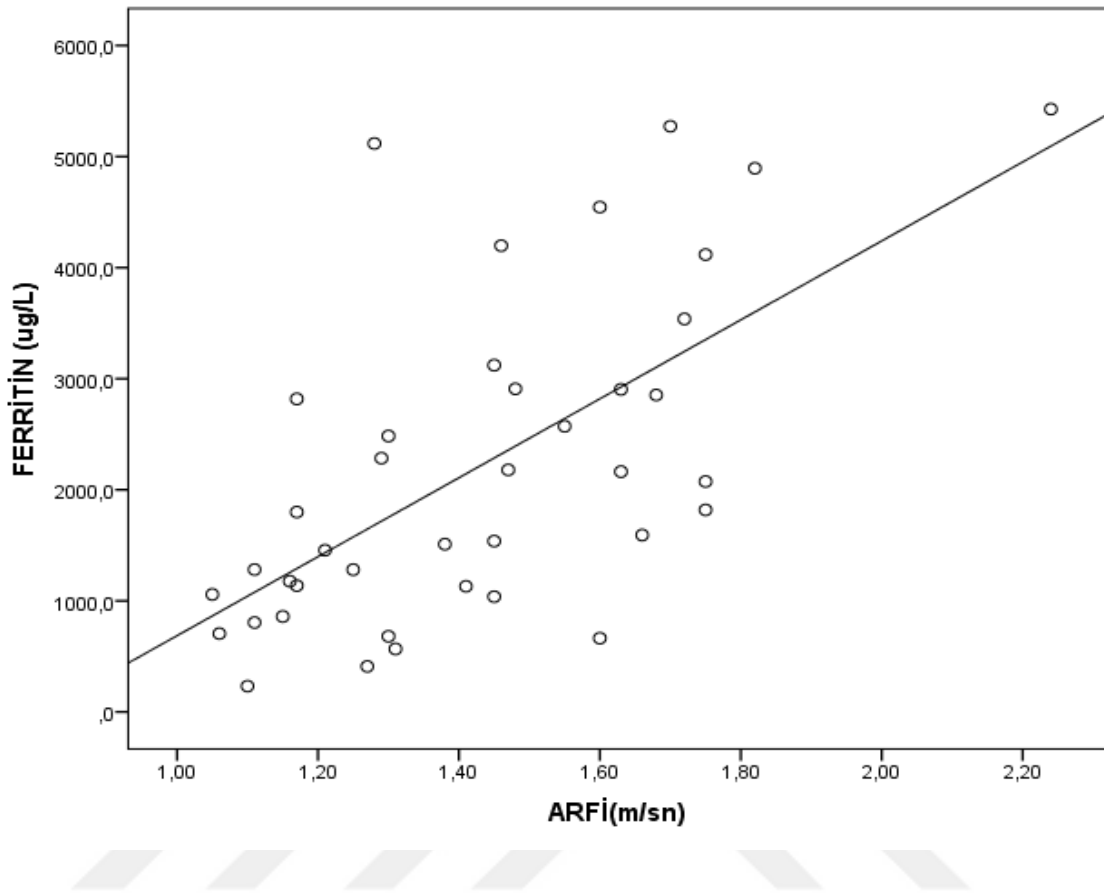


Grafik 3. Karşılaştırma grubuna ait serum ferritin değerlerinin ROC eğrisi grafiği



T2* MR, ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri arasındaki ilişki Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edildi. T2* MR değerleri ile ARFI elastografi değerleri arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,582$, $p=0,001$). T2* MR değerleri ile serum ferritin değerleri arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,451$, $p=0,003$). ARFI elastografi değerleri ile serum ferritin değerleri arasında pozitif yönde güçlü şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=0,628$, $p=0,001$). İlgili bulgular grafik 4, grafik 5 ve grafik 6'da verilmiştir.

Grafik 4. T2* MR – Serum Ferritin İlişkisi**Grafik 5. T2* MR – ARFI Elastografi İlişkisi**

Grafik 6. ARFI Elastografi – Serum Ferritin İlişkisi

T2* MR yöntemi ile ARFI elastografi yöntemi arasındaki ve T2* MR yöntemi ile serum ferritin yöntemi arasındaki uyumu test etmek için Intraclass korelasyon katsayısı (ICC) kullanıldı. İstatistiksel veriler tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. T2* MR yöntemi ile ARFI elastografi ve serum ferritin yöntemleri arasındaki uyumluluk istatistikleri

	ICC	%95GA
T2* - ARFI	-0,079	-0,378
T2* - Serum Ferritin	-0,002	-0,310

(ICC: Intraclass correlation coefficient)

T2* MR yöntemi ile ARFI yöntemi arasında uyum saptanmamıştır (ICC:-0,079, %95GA:[-0,378, 0,235]). T2* MR yöntemi ile serum ferritin yöntemi arasında uyum saptanmamıştır (ICC:-0,002, %95GA:[-0,310, 0,306]).

5. OLGU ÖRNEKLERİ

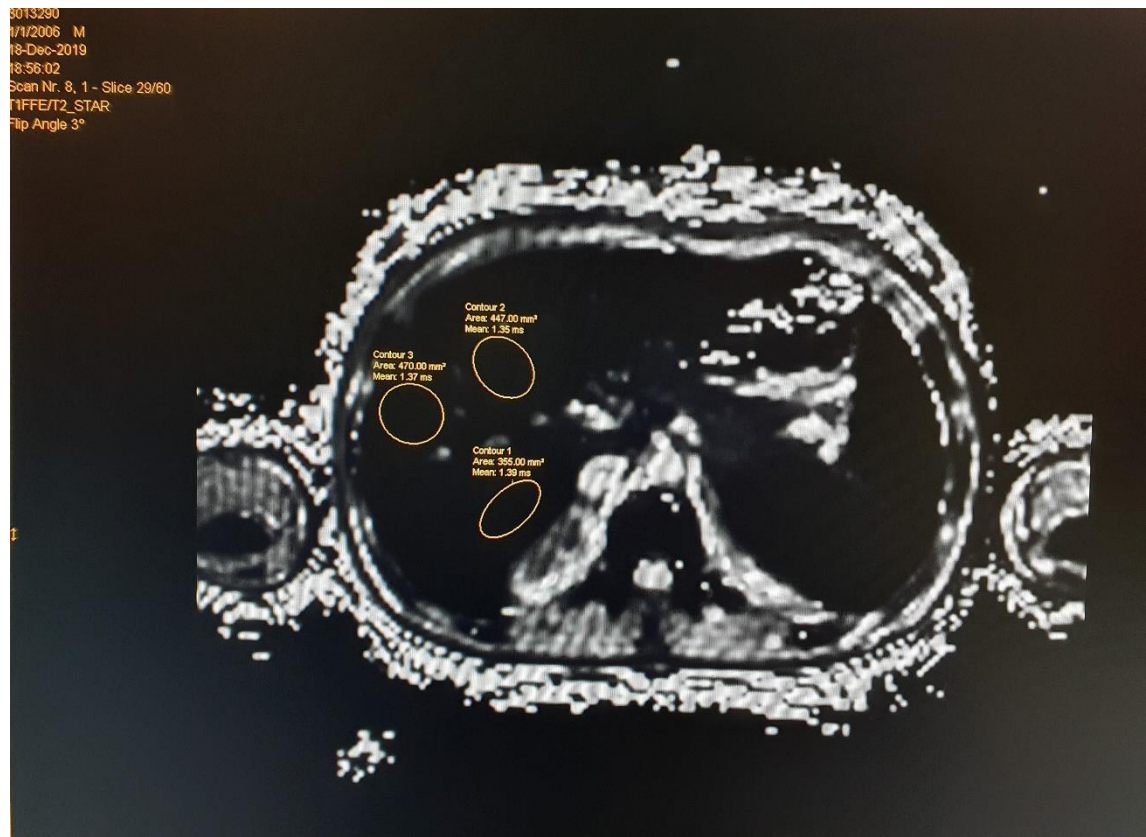
Olgu 1.

167 aylık erkek hasta

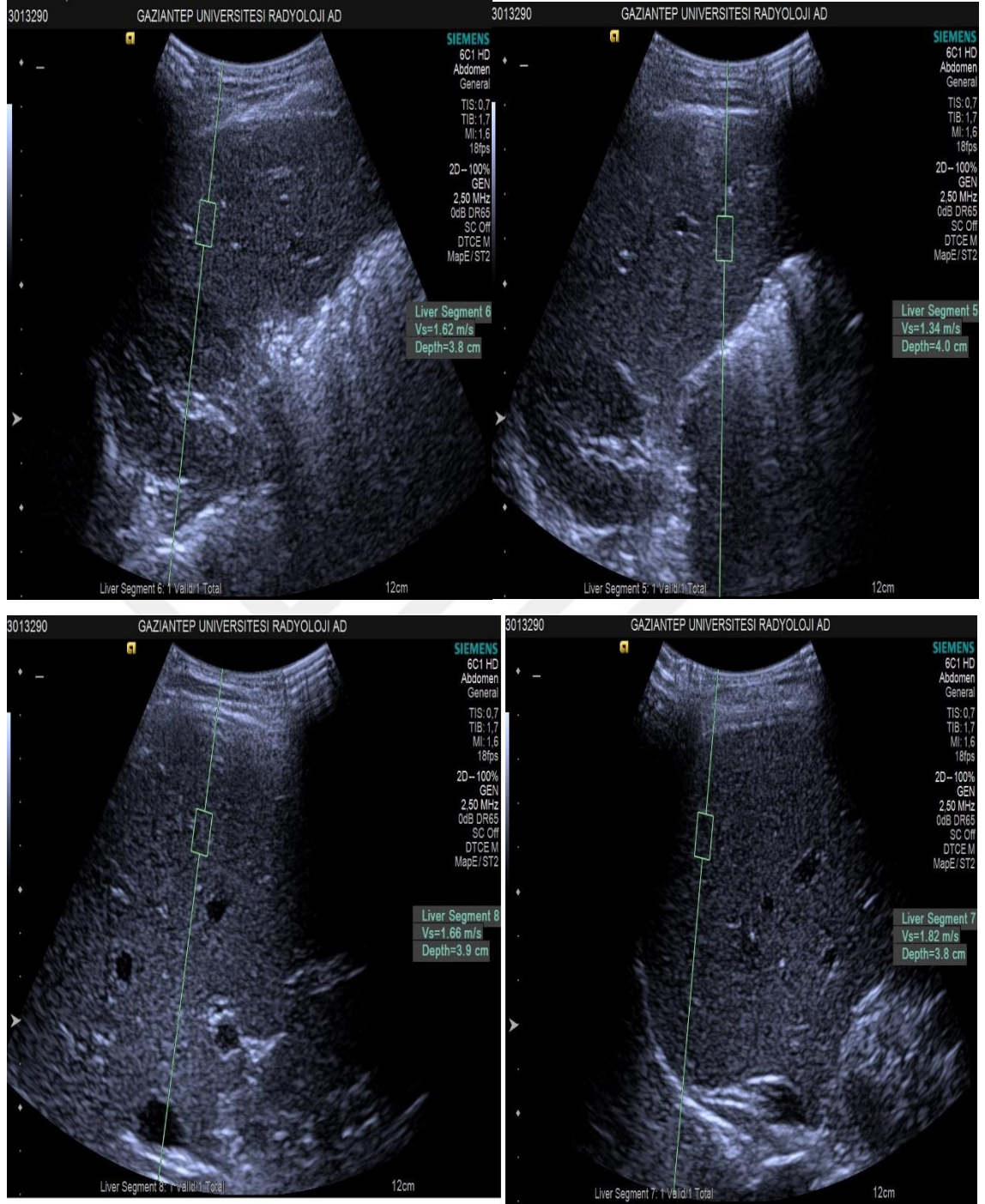
Serum ferritin: 2572 ug/L

Ortalama ARFI elastografi değeri 1,55 m/sn ölçüldü.

Ortalama T2* MR değeri 1.08 ms ölçüldü.



Resim 4. Olgu 1. MR da T2* ölçümü örneği



Resim 5. Olgu 1. Karaciğer sağ segmentlerinden örnek ARFI elastografi ölçümleri

3013290

GAZIANTEP UNIVERSITESI RADYOLOJİ AD

Abdomen Shear Velocity Measurements

Liver Segment 5		Liver Segment 6		Liver Segment 7		Liver Segment 8	
Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)
1,44	3,8	1,43	3,8	1,57	3,9	1,59	3,9
1,34	4,0	1,62	3,8	1,82	3,8	1,66	3,9
		1,49	3,8			1,56	3,8
Median	1,39	1,49		1,70		1,59	
Mean	1,39	1,51		1,70		1,60	
Std Dev	0,07	0,10		0,18		0,05	
IQR	0,10	0,19		0,25		0,10	
Overall Statistics							
	Median	1,57	Std Dev	0,14			
	Mean	1,55	IQR	0,18			

NOTE: Shear Wave Speed (Vs) values may vary among manufacturers!

Comments

Resim 6. Olgu 1. Karaciğer sağ lobtan ölçülen 10 adet ARFI elastografi değeri ve ortalaması ile elde edilen sonuç tablosu.

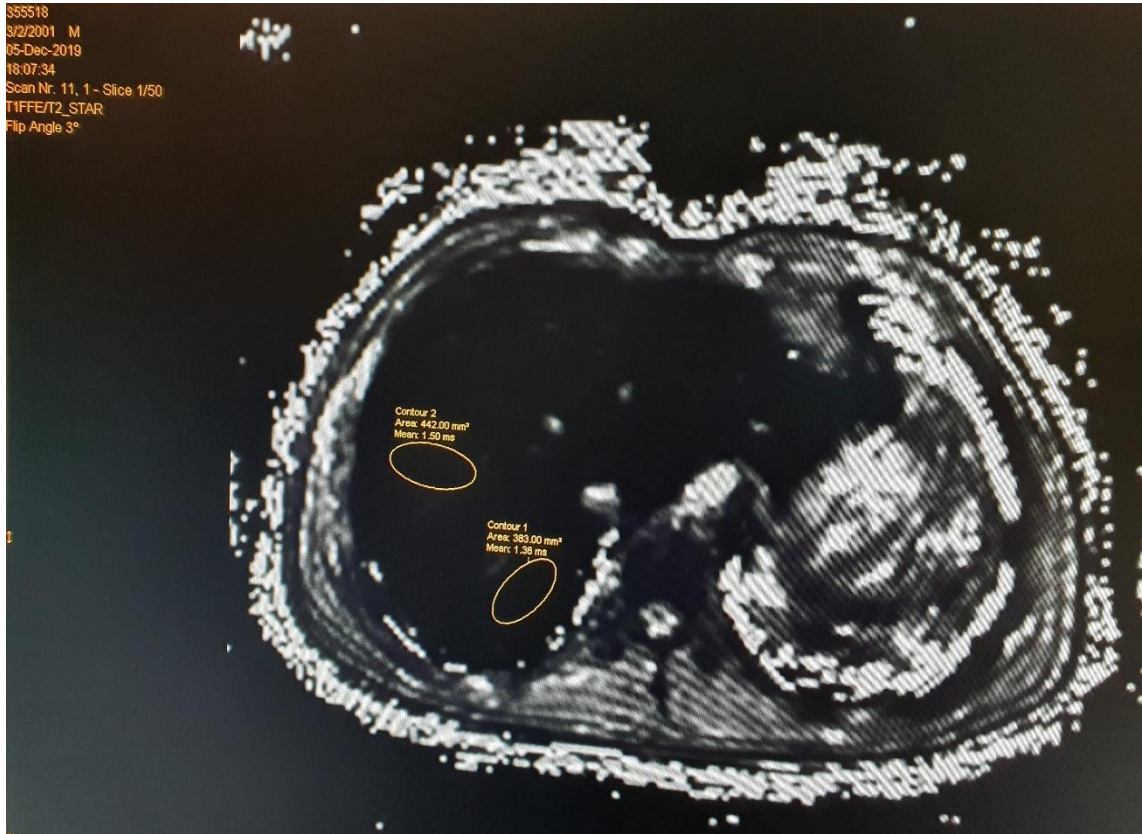
Olgu 2.

216 aylık erkek hasta

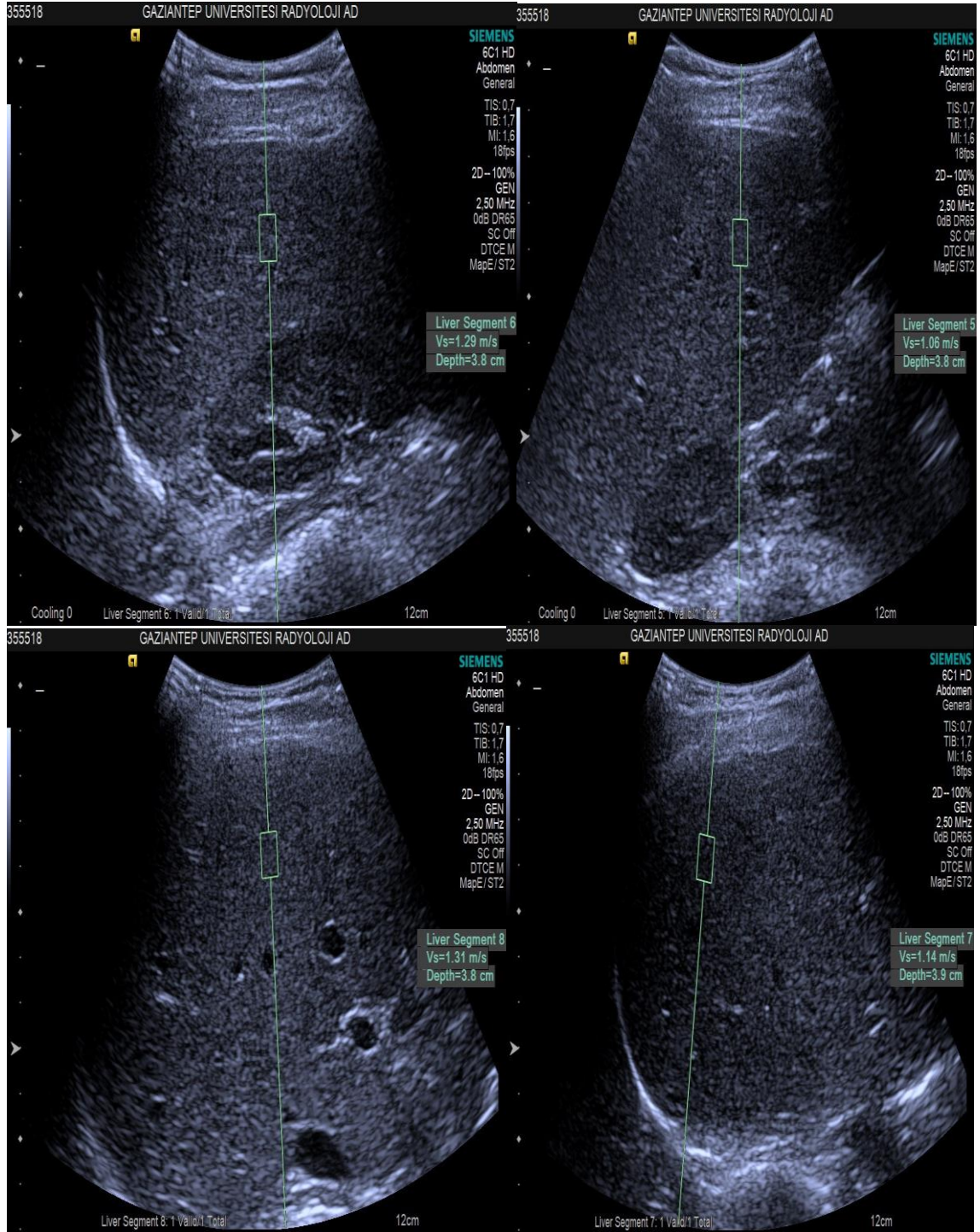
Serum ferritin: 681 ug/L

Ortalama ARFI elastografi değeri 1,3 m/sn ölçüldü.

Ortalama T2* MR değeri 1.56 ms ölçüldü.



Resim 7. Olgu 2. MR da T2* ölçümü örneği



Resim 8. Olgu 2. Karaciğer sağ segmentlerinden örnek ARFI elastografi ölçümleri

355518

GAZIANTEP UNIVERSITESI RADYOLOJİ AD

Abdomen Shear Velocity Measurements

Liver Segment 5		Liver Segment 6		Liver Segment 7		Liver Segment 8	
Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)
1,17	3,8	1,37	3,8	1,51	3,9	1,23	3,9
1,06	3,8	1,29	3,8	1,14	3,9	1,31	3,8
		1,49	3,8			1,41	3,9
Median	1,12	1,37		1,33		1,31	
Mean	1,12	1,38		1,33		1,32	
Std Dev	0,08	0,10		0,26		0,09	
IQR	0,11	0,20		0,37		0,18	

Overall Statistics

Median	1,30	Std Dev	0,15
Mean	1,30	IQR	0,24

NOTE: Shear Wave Speed (Vs) values may vary among manufacturers!

Comments

Resim 9. Olgu 2. Karaciğer sağ lobtan ölçülen 10 adet ARFI elastografi değeri ve ortalaması ile elde edilen sonuç tablosu

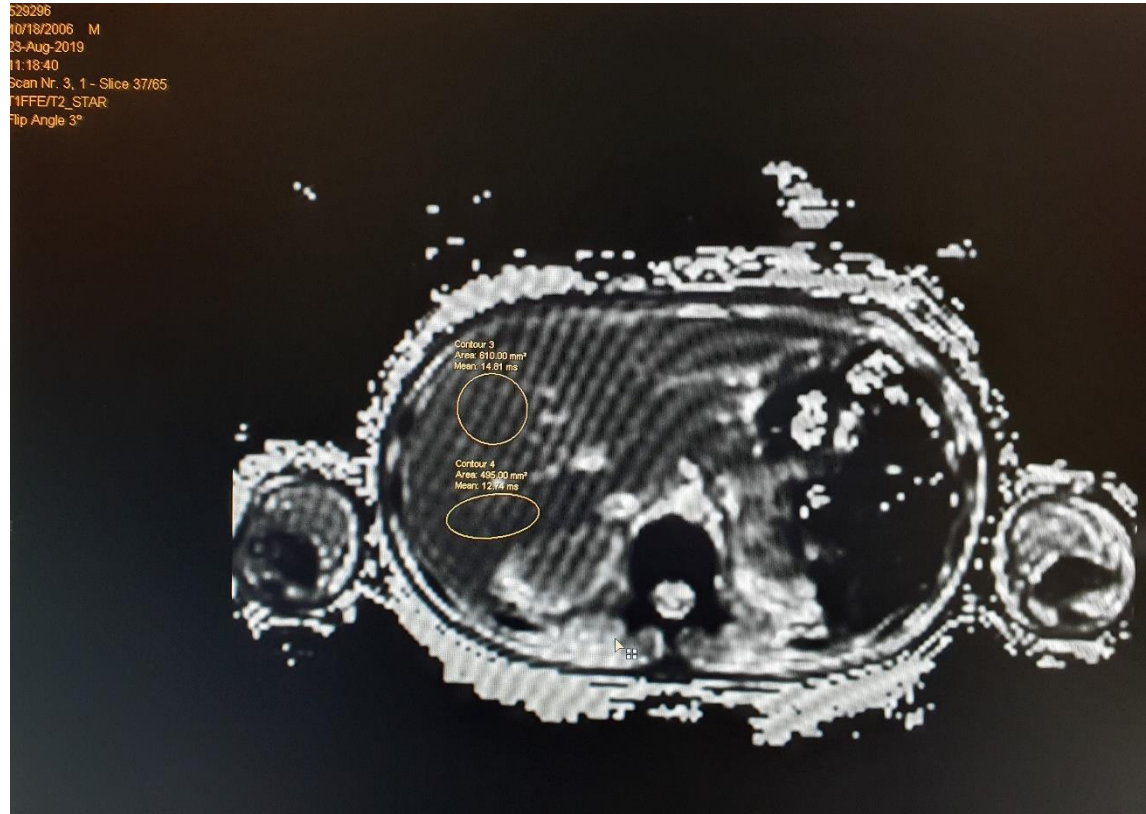
Olgu 3.

157 aylık erkek hasta

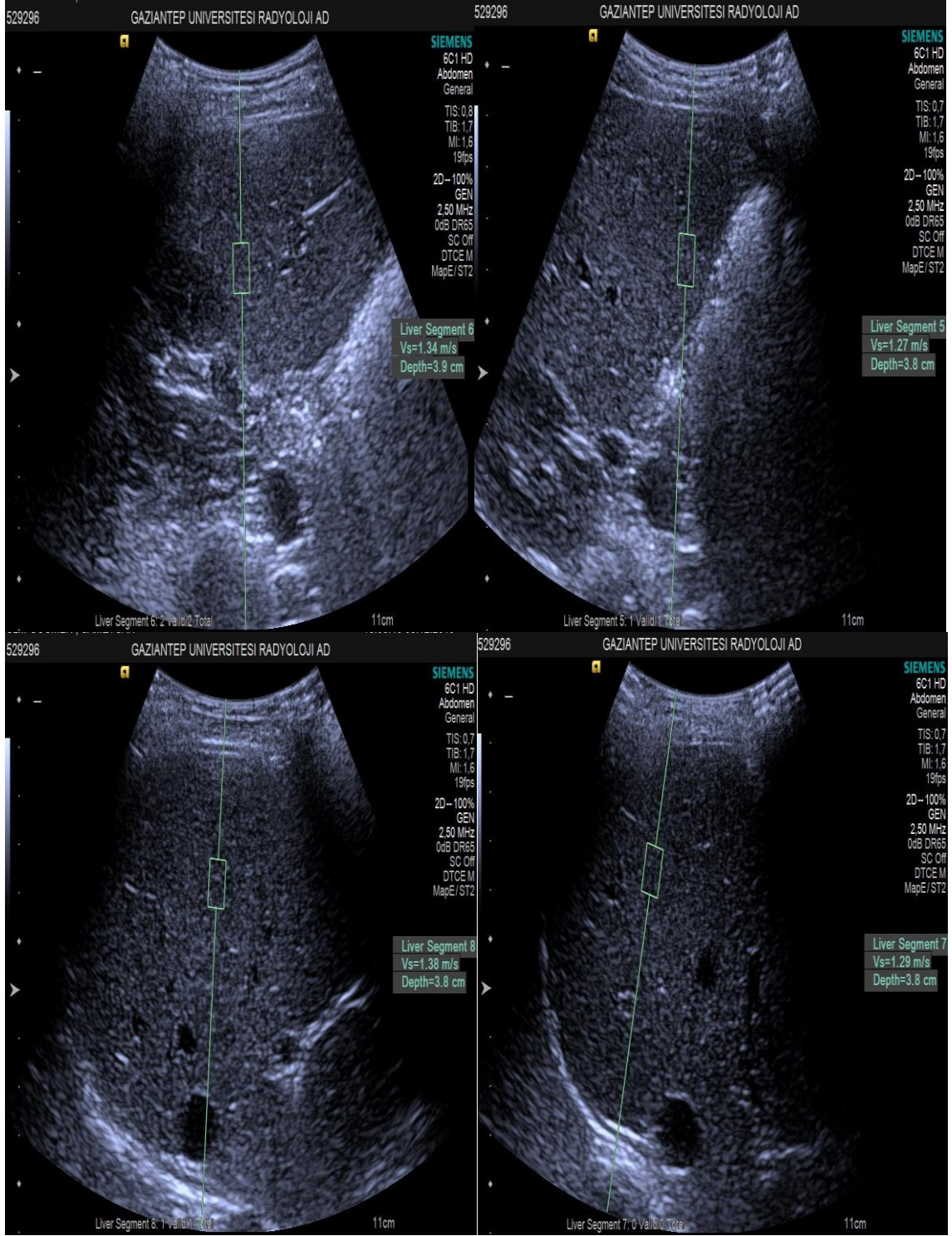
Serum ferritin: 410 ug/L

Ortalama ARFI elastografi değeri 1,27 m/sn ölçüldü.

Ortalama T2* MR değeri 14.8 ms ölçüldü.



Resim 10. Olgu 3. MR da T2* ölçümü örneği



Resim 11. Olgu 3. Karaciğer sağ segmentlerinden örnek ARFI elastografi ölçümleri

529296

GAZIANTEP UNIVERSITESI RADYOLOJİ AD

Abdomen Shear Velocity Measurements

Liver Segment 5		Liver Segment 6		Liver Segment 7		Liver Segment 8	
Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)
1,22	3,7	1,48	3,8	1,29	3,8	1,12	3,8
1,27	3,8	1,22	3,8	1,31	3,8	1,38	3,8
		1,34	3,9			1,12	3,8
Median	1,25	1,34		1,30		1,12	
Mean	1,25	1,35		1,30		1,21	
Std Dev	0,04	0,13		0,01		0,15	
IQR	0,05	0,26		0,02		0,26	

Overall Statistics

Median	1,28	Std Dev	0,11
Mean	1,27	IQR	0,12

NOTE: Shear Wave Speed (Vs) values may vary among manufacturers!

Comments

Resim 12. Olgu 3. Karaciğer sağ lobtan ölçülen 10 adet ARFI elastografi değeri ve ortalaması ile elde edilen sonuç tablosu

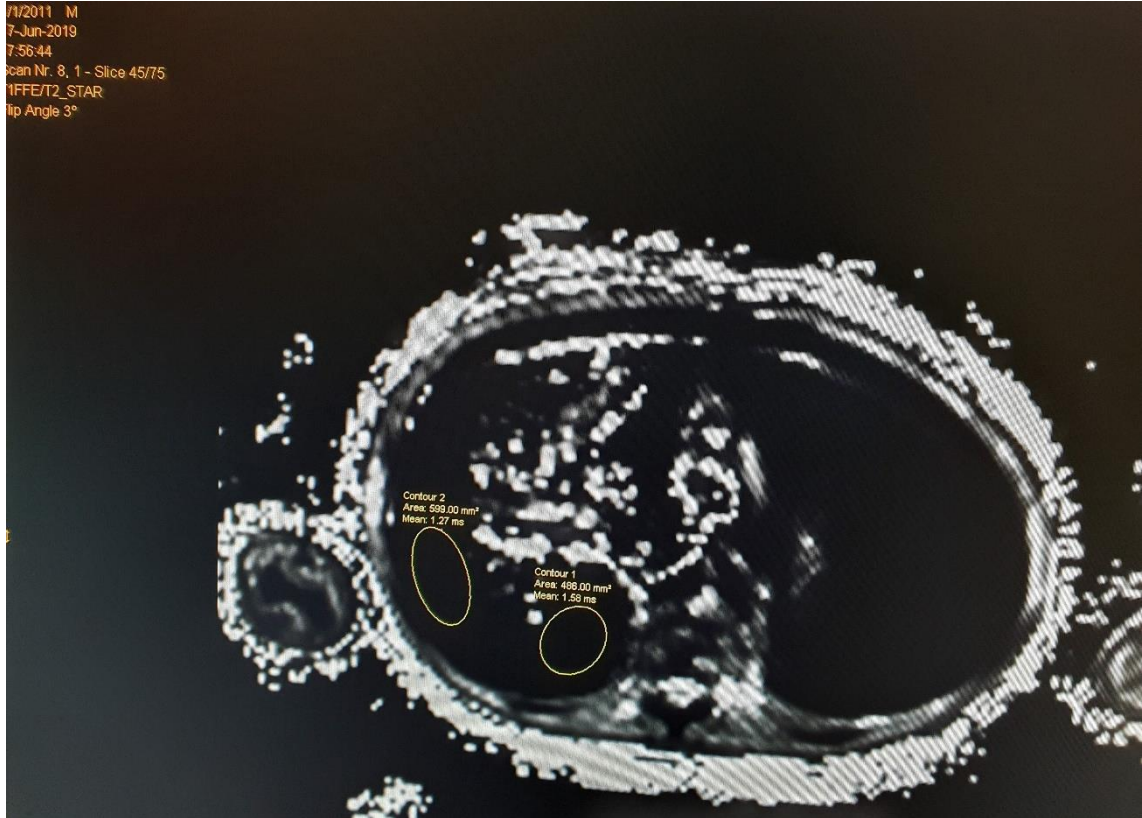
Olgu 4.

102 aylık erkek hasta

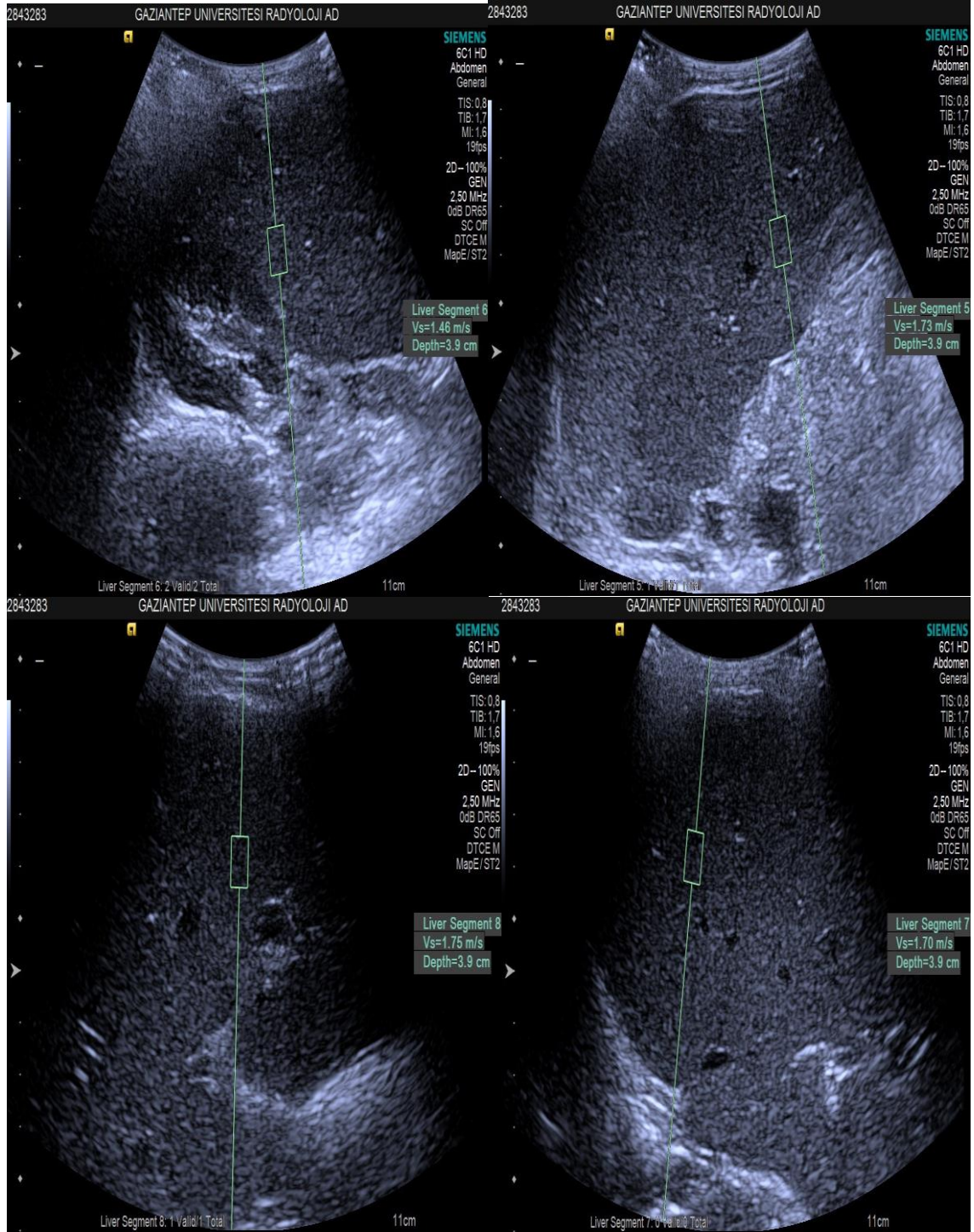
Serum ferritin: 2853 ug/L

Ortalama ARFI elastografi değeri 1,68 m/sn ölçüldü.

Ortalama T2* MR değeri 1.28 ms ölçüldü.



Resim 13. Olgu 4. MR da T2* ölçümü örneği



Resim 14. Olgu 4. Karaciğer sağ segmentlerinden örnek ARFI elastografi ölçümleri

2843283

GAZIANTEP UNIVERSITESI RADYOLOJİ AD

Abdomen Shear Velocity Measurements

Liver Segment 5		Liver Segment 6		Liver Segment 7		Liver Segment 8	
Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)
1,62	3,8	1,86	3,8	1,70	3,9	1,89	3,8
1,73	3,9	1,51	3,8	1,62	3,9	1,75	3,9
		1,46	3,9			1,65	3,8
Median	1,68	1,51		1,66		1,75	
Mean	1,68	1,61		1,66		1,76	
Std Dev	0,08	0,22		0,06		0,12	
IQR	0,11	0,40		0,08		0,24	
Overall Statistics							
	Median	1,67	Std Dev	0,14			
	Mean	1,68	IQR	0,13			

NOTE: Shear Wave Speed (Vs) values may vary among manufacturers!

Comments

Resim 15. Olgu 4. Karaciğer sağ lobtan ölçülen 10 adet ARFI elastografi değeri ve ortalaması ile elde edilen sonuç tablosu

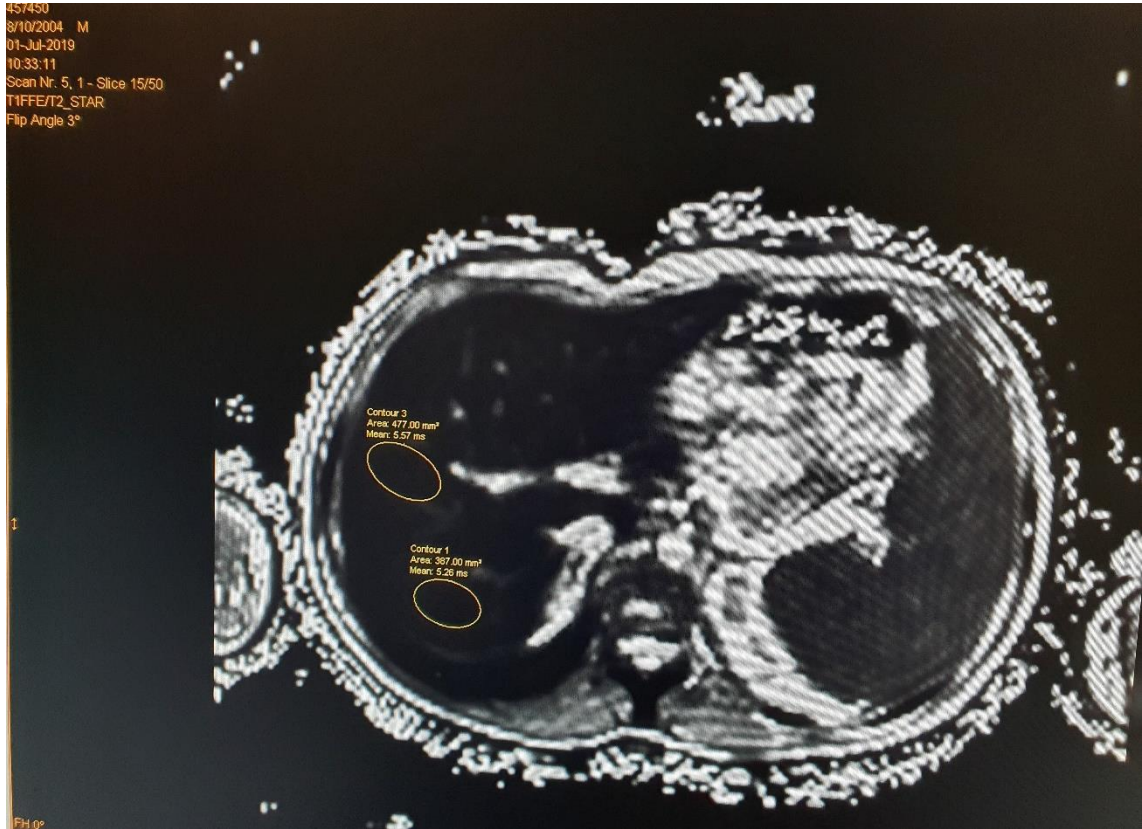
Olgu 5.

177 aylık erkek hasta

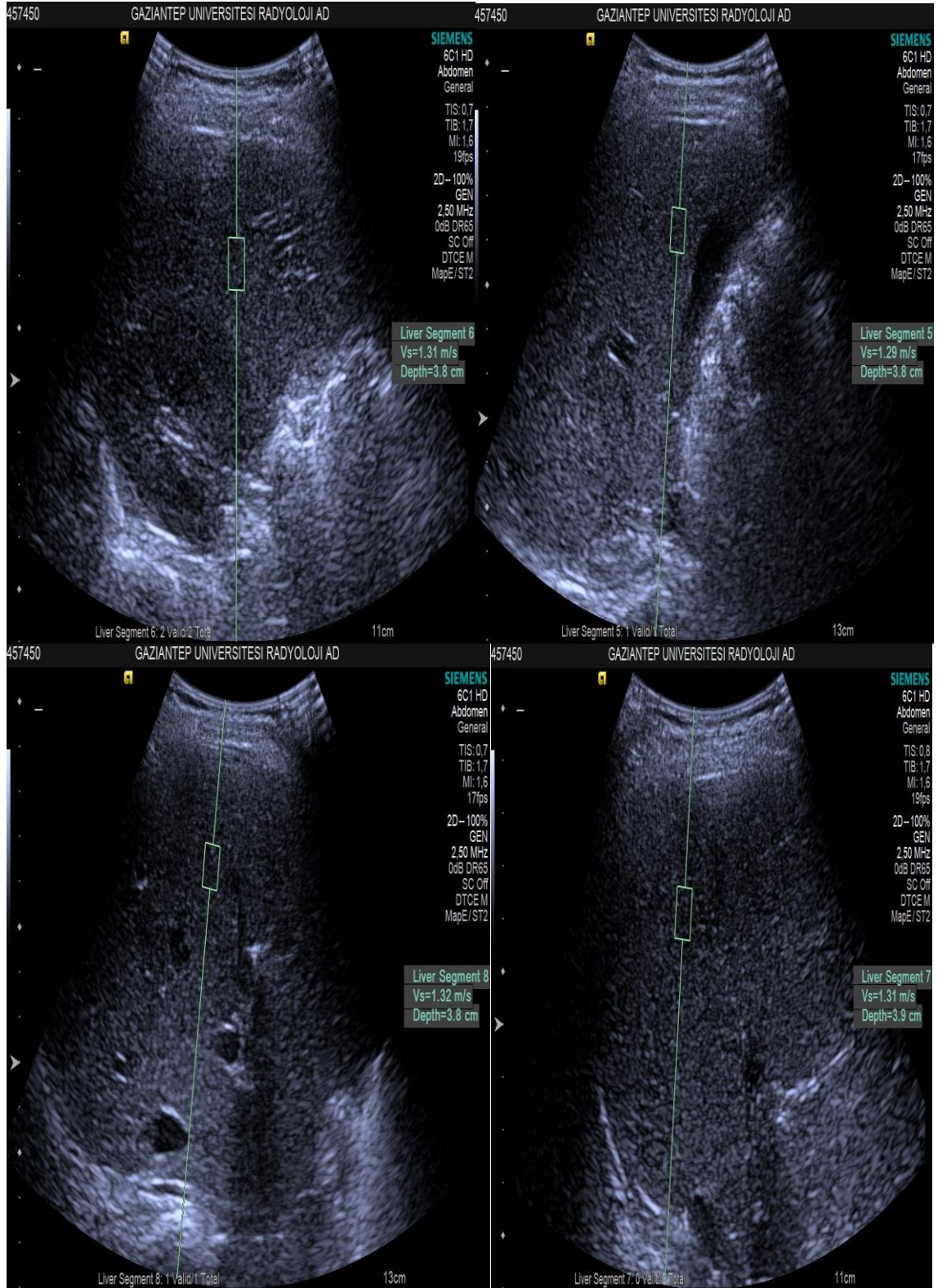
Serum ferritin: 2284 ug/L

Ortalama ARFI elastografi değeri 1,29 m/sn ölçüldü.

Ortalama T2* MR değeri 6.2 ms ölçüldü.



Resim 16. Olgu 5. MR da T2* ölçümü örneği



Resim 17. Olgu 5. Karaciğer sağ segmentlerinden örnek ARFI elastografi ölçümleri

457450

GAZIANTEP UNIVERSITESI RADYOLOJİ AD

Abdomen Shear Velocity Measurements

Liver Segment 5		Liver Segment 6		Liver Segment 7		Liver Segment 8	
Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)	Vs (m/s)	Depth (cm)
1,37	3,9	1,31	3,8	1,31	3,9	1,36	3,8
1,29	3,8	1,33	3,8	1,25	3,9	1,32	3,8
		1,31	3,8			1,06	3,8
Median	1,33	1,31		1,28		1,32	
Mean	1,33	1,32		1,28		1,25	
Std Dev	0,06	0,01		0,04		0,16	
IQR	0,08	0,02		0,06		0,30	

Overall Statistics

Median	1,31	Std Dev	0,09
Mean	1,29	IQR	0,04

NOTE: Shear Wave Speed (Vs) values may vary among manufacturers!

Comments

Resim 18. Olgu 5. Karaciğer sağ lobtan ölçülen 10 adet ARFI elastografi değeri ve ortalaması ile elde edilen sonuç tablosu

5. TARTIŞMA

Beta talasemi majör tanılı hastalarda kronik kan transfüzyonları neticesinde vücutta demir birikimi meydana gelir. Başlıca karaciğer olmak üzere kalp, dalak, hipofiz ve pankreasta biriken demir sitotoksik etkileriyle moleküler düzeyden organ düzeyine dek disfonksiyona neden olur. Böylelikle demir birikimi, karaciğerde siroz ve hepatoselüler karsinom, kalpte kardiyomyopati, endokrin organlarda disfonksiyona bağlı diyabetes mellitus ve hipogonadotropik hipogonadizm gibi komplikasyonlara yol açan ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu yüzden şelasyon tedavisi, talasemi majör hastalarında komplikasyonların gelişiminin önlenmesi bakımından ilk ve en önemli seçenek olup vücut demir yükünün saptanması, şelasyon tedavisine yön verir. Geri dönüşümsüz organ hasarları ortaya çıkmadan organlardaki demir birikimi erken dönemde saptanmalı ve tedavi edilmelidir (136).

Vücut demir yükünün belirlenmesinde öncelikle karaciğer biyopsisi ve serum ferritin ölçümü gibi yöntemler kullanılmıştır. Serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml üzerinde olması organlarda demir birikimi açısından yol gösterici olabilir. Fakat serum ferritin düzeyini yükseltebilecek çok fazla durum gösterilmiş olup enfeksiyon, enflamasyon, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve diğer kronik hastalıklar bunların sadece bazılarıdır.

Ayrıca, ağır demir birikiminin olduğu bazı durumlarda da serum ferritin düzeyleri orantısız bir şekilde düşük olabilir (136). Karaciğer biyopsisinin dezavantajları arasında ise invaziv bir işlem olması, komplikasyon riski taşıması ve demir birikiminin nonhomojen dağılımına bağlı yanlış sonuçlar verebilmesi sayılabilir (137).

Vücut demir yükünün noninvaziv olarak belirlenmesi için karaciğer T2* MR yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Karaciğer artmış demir yükü için genellikle ilk depolama organı olup transferrine bağlı olan ve bağlı olmayan demiri rahatça depolar. Bununla birlikte demiri ihtiyaç halinde hızlı şekilde mobilize eder (138). Talasemi hastaları ve kontrol gruplarında yapılmış olan çalışmalar neticesinde, karaciğer demir

yükü için hem 1.5T hem de 3T MR'da ayrıca T2* referans değerleri belirlenmiştir (6,7,139). Demir, biriktiği dokularda yarattığı fokal manyetik alan inhomojenitesinden dolayı görüntülenen dokularda sinyal kaybına sebep olmaktadır.

Karaciğer demir birikim şiddeti T2* MR değerlerine göre hafif – orta – ağır ve normal olarak gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde ağır demir birikimi olan hastamızın olmadığı görülmüştür. Buna sebep olarak etkili şelasyon tedavileri ile birlikte çalışmamızda 3T MR cihazı kullanmamız gösterilebilir. Literatüre baktığımızda yapılmış çalışmalarda, 3T MR cihazları hafif ve orta şiddette karaciğer demir birikimini göstermede 1,5T MR cihazlarına göre daha duyarlı iken ağır şiddette demir birikimini göstermede 1,5T MR cihazların daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu durumun nedeni olarak, karaciğerde demir birikimini indirekt olarak ölçmemize yarayan ve demir birikimine bağlı ortaya çıkan fokal manyetik inhomojenitenin şiddetli birikim durumlarında 3T MR cihazlarında yoğun artefaklar meydana getirmesi gösterilmiştir (98,139,140).

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların serum ferritin değerlerinin normalden yüksek olduğu görülmüş olup karaciğer demir birikim grupları arasında ortalama serum ferritin değerleri bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,007$). Karaciğer demir birikim grupları ile ortalama serum ferritin seviyeleri arasında yapılan değerlendirmede ise orta ve hafif gruplar normal grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,002$, $p=0,0025$). Orta grup ile hafif grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,297$). Literatür araştırmasında Elfawal ve arkadaşları 80 yetişkin ve çocuk hastada (141), Barrera Portilla ve arkadaşları 16 yetişkin hastada (136), Fahmy ve arkadaşları 70 yetişkin ve çocuk hastada (142), serum ferritin seviyeleri ile karaciğer demir birikimi arasında anlamlı ilişkinin bulunduğunu göstermiş olup elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir.

T2* MR değerleri ile serum ferritin değerleri arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,451$, $p=0,003$). Benzer bulguyu Fahmy ve arkadaşları 70 yetişkin ve çocuk hastada (142), Shehata ve arkadaşları 43 çocuk hastada (143), Suthar ve arkadaşları 73 çocuk hastada (144), Eghbali ve arkadaşları 60 yetişkin ve çocuk hastada

(145) yaptıkları çalışmalarda saptanmış olmakla birlikte Fisher ve arkadaşlarının 54 yetişkin ve çocuk hastada (146) yaptığı çalışmada ağır karaciğer demir birikimi ile uyumlu T2* MR değerlerine sahip hastalarda düşük serum ferritin değerleri bulunmuştur. Bu durum serum ferritin değerlerinin birçok faktörden etkilenmesine bağlı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki tüm hastaların serum ferritin değerleri yüksek olduğundan orta derecede karaciğer demir birikimini tahmin edebilmek için istatistiksel olarak anlamlı yeni bir serum ferritin eşik değeri araştırılmıştır. ROC eğrisi analizinde %80 duyarlılık ve %73 özgüllük ile eşik serum ferritin değeri 1456ug/l olarak kabul edildiğinde bu değer üzerindeki serum ferritin değerlerinin orta derecede karaciğer demir birikimini ön görebileceğini saptanmıştır.

Vücut demir yükünün belirlenmesinde genel bir gösterge olan ve bir çok durumdan olumsuz etkilenebilen serum ferritin yöntemi ile T2* MR yöntemi arasındaki uyum test edilmiş olup bu iki yöntem arasında uyum saptanamamıştır (ICC: -0,002, %95GA:[0,310, 0,306]).

Beta talasemi majör hastaları genellikle 6 ay civarı semptom vermeye başlar ve bir yaşından önce de tanı alırlar. Tanı aldıktan sonra 3-4 haftada bir düzenli kan tansfüzyonu almaya başlarlar. İlk kan transfüzyonundan yaklaşık bir yıl ya da 15-20 kan tansfüzyonu sonrasında veya serum ferritin değeri 1000 ng/ml'yi geçtiğinde vücutta demir birikiminin ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonların önüne geçmek amacıyla şelasyon tedavisi başlanır (48,51,55,70). Şelasyon tedavisi almayan hastalarda yaş arttıkça karaciğerde demir birikim şiddetinin artmasını bekleriz. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar şelasyon tedavisi almakta olup yaş aralığı ay cinsinden 64-216, yaş ortalaması 136,25 ($\pm 38,97$) olarak tespit edilmiştir. Karaciğerde demir birikim şiddetine göre oluşturulan gruplar ile yaş arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,638$). Bu durum etkili ve düzenli şelasyon tedavisinin neticesi olarak değerlendirilmiştir.

Cinsiyetin demir metabolizmasına etkisine baktığımızda kızlar ergenlikle birlikte düzenli menstruasyon neticesinde erkeklere oranla daha fazla demir kaybetmektedirler.

Bu yüzden düzenli menstrual kanaması olan kızlarda daha az demir birikimi beklenmektedir (27). Ancak tedavisiz beta talasemi majörlü çocuklar genellikle bu yaşa ulaşmadan kaybedilirler (48, 49). Sadece transüzyon alan çocuklarda ise aşırı demir birikiminin hipofiz bezinde disfonksiyona neden olmasından dolayı hipogonadotropik hipogonadizm gelişir ve menstrual siklus başlayamaz (52,53). Bütün bunlardan ötürü beta talasemi majörlü kız hastalarda demir birikiminin erkeklere oranla daha az olup olmayacağı test edilememiştir. Bizim hastalarımızın 14'ü kız 26'sı erkek olup yaş ortalaması kızlarda $134,57 \pm 37,76$ ay, erkeklerde $137,15 \pm 40,31$ ay olarak tespit edilmiştir. Cinsiyete göre T2* MR değerleri ortalaması kızlarda 1,74(1,41-2,83), erkeklerde 1,82(1,35-4,10) saptanmış olup aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,878$).

ARFI elastografi değerleri ile serum ferritin değerleri arasında pozitif yönde güçlü şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,628$, $p=0,000$). Bu durum, serum ferritin değeri arttıkça karaciğer demir yükünün ve buna bağlı fibrozisin arttığı şeklinde yorumlanabilirse de serum ferritini bir akut faz reaktanı olduğu ve birçok durumdan etkilendiği için güvenilirliği düşüktür. Nitekim Pipaliya ve arkadaşlarının (147) 154 çocuk hastada yaptığı çalışmada TE elastografi ile serum ferritin arasında korelasyon bulunamamıştır.

Son yıllarda yaygınlaşan ultrason elastografi başta karaciğer fibrozisi olmak üzere kullanım alanı giderek artan bir yöntemdir (148). ARFI elastografi, “shear-wave” elastografi (SWE), transient elastografi (TE) ve strain elastografiyi içeren farklı elastografi tipleri vardır. ARFI, SWE ve TE doku elastisitesini ölçmek için “shear-wave” kullanır (149). Virtual Touch tissue quantification yazılımı kullanılarak uygulanan ARFI elastografide ölçülen shear wave yayılım hızı dokunun sertliği ile doğru orantılıdır. ARFI elastografi dokunun belirli bir alanı hakkında mutlak velosimetrik bir değer verebileceği için diğer yöntemlere göre daha avantajlıdır (132,150). Karaciğerde demir birikim şiddetinin belirlenmesinde kullanılan ve noninvaziv bir yöntem olan T2* MR inceleme bazı dezavantajlara sahip olup bunlar; her merkezde bulunmaması, uzun randevu süreleri ve pahalı bir yöntem olması şeklinde sayılabilir. Bu sebeplerden dolayı daha ucuz, erişimi daha kolay ve bekleme süresi kısa bir yöntem olan ARFI elastografinin karaciğerde demir birikimine bağlı parankimal hasarın şiddetini belirlemede T2* MR

yöntemi ile uyumu test edilmiş olup bu iki yöntem arasında uyum saptanmamıştır (ICC: -0,079, %95GA:[-0,378, 0,235]). Bunun anlamı T2* MR yöntemi ile ARFI elastografi yönteminin karaciğerde demir birikimini değerlendirmede birbirlerinin yerine kullanılamayacağıdır.

Karaciğerde demir birikmesi kendi başına karaciğer sertliğinin artmasına katkıda bulunabileceği gibi, karaciğer sertliğini arttıran fibrozisin gelişimini de başlatabilir. Karaciğer demir birikim şiddeti arttıkça doku sertliğinin de artmasını bekleyebiliriz. ARFI elastografi yöntemi, karaciğerde fibrozisi ve derecelerini tespit etmede çeşitli çalışmalarla karaciğer biyopsisine karşı test edilmiş ve güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntemdir (151-154). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda karaciğerde demir birikim gruplarında demir birikimi arttıkça buna bağlı fibrozis ve ARFI elastografi değerlerinde artış beklemeyi umduk. Karaciğer demir birikim şiddetine göre gruplarına ayrıldığında ARFI elastografi ortalama değerleri normal grupta 1,11 m/sn, hafif grupta 1,21 m/sn, orta grupta 1,55 m/sn ölçülmüş olup bu gruplar arasında ortalama ARFI elastografi değerleri bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=001$). Ayrıca ortalama ARFI elastografi değerleri bakımından orta grubu hafif grubundan ve normal grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,003$, $p=0,001$). Normal ve hafif grubu arasında anlamlı farklılık bulunamamış olup bu durum normal gruptaki hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir ($p=0,248$). Karaciğerde demir birikim şiddeti arttıkça ARFI elastografi değerlerinin de yükselmesinin hem artmış depo demire hem de demirin sebep olduğu parankimal hasara bağlı gelişen fibroze bağlı olduğu düşünülmüştür.

T2* MR değerleri ile ARFI elastografi değerleri arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,582$, $p=0,001$). Ancak Fraquelli ve arkadaşları 115 yetişkin hastada (155) yaptıkları çalışmada karaciğer demir birikim şiddeti ve Transient elastografi (TE) değerleri arasında bir korelasyon eksikliği olduğunu bildirmiştir. Ancak, bu çalışmada hastaların %49'u HCV RNA için pozitif. Aynı şekilde Di Marco ve arkadaşları 56 yetişkin ve çocuk hastada (156) yaptıkları çalışmada karaciğerde demir birikim şiddeti ile ultrason elastografi arasında korelasyon eksikliği olduğunu ifade etmesine rağmen çalışmalarındaki hastaların %43'ünün HCV pozitif olduğunu bildirmiştir. HCV karaciğer dokusunda fibroze sebep olduğundan yapılan ölçümler

demir birikimine sekonder fibrozise dayandırılmaz. Ayrıca demir birikimi olmayan hastalarda HCV sebebiyle karaciğerde fibrozis gelişimine bağlı yalancı yüksek ölçümler de olabilir. Sinakos ve arkadaşları HCV negatif 49 yetişkin talasemi hastasında (157) yaptıkları çalışma T2* MR ile TE elastografi arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir ($r = -0.46$, $P=0.003$). Pipaliya ve arkadaşları HCV negatif 154 çocuk beta talasemi hastasında (147) yaptıkları çalışmada T2* MR ile TE elastografi arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0.85$; $P<0.001$). Ayrıca Ersi ve arkadaşları (158) da orak hücreli anemi hastalığı olan 110 yetişkin hastada TE elastografi ile T2* MR arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir ($r=0.337$, $p<0.001$). Bu çalışmalar bizim çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların ek hastalığı olmadığından tespit edilen yüksek ARFI elastografi değerlerinin direk olarak karaciğerde depolanan demire ve demirin sebep olduğu fibrozise bağlı olduğu düşünülmüştür.

Klinik olarak, hafif demir birikimi olan hastalarda ilerleyici karaciğer hasarı gelişme riski çok düşük olduğundan ilerlemiş fibrozis ve siroz gelişimini önlemek için orta ve ağır demir birikimi olan hastaların belirlenmesi oldukça önemlidir (159,160,161). Yaptığımız çalışmada karaciğerde orta şiddette demir birikiminin parankimal etkilerini ön görmek için istatistiksel olarak anlamlı eşik ARFI elastografi değeri araştırılmıştır. ROC eğrisi analizinde %88 duyarlılık, %80 özgüllük ile eşik ARFI elastografi değeri 1.29m/sn olarak belirlenmiştir. Böylece talasemi majör hastalarında düzenli aralıklara ARFI elastografi takibi ve 1.29m/sn üzerindeki değerlerde agresif şelasyon tedavisi düşünülebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcut olup bunların en önemlisi hastaların almakta olduğu demir şelasyon tedavisinin değerlendirmeye alınmamış olmasıdır. Uygulanan farklı şelasyon tedavileri ve dozlarının talasemi majör hastalarında vücut demir yükü ve dağılımını değiştirebileceği düşünülmektedir. Demir şelatör ajan türü, hatta doz farklılığı dikkate alınarak yapılacak çalışmalar, karaciğer demir birikiminin serum ferritin değeri ile ilişkisini daha net ortaya koyabileceği gibi ARFI elastografi ile daha hassas bir karşılaştırma olanağı sağlayabilir. Yaptığımız retrospektif çalışmada hastane veri sisteminden elde edilen ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri, T2* MR çekimlerinin öncesini ve sonrasını kapsayan 2 aylık zaman aralığına aittir. Bu incelemelerin eş zamanlı yapılması birbirleri ile aralarındaki ilişkiyi daha sağlıklı şekilde

ortaya koyabilir. Karaciğer demir birikim şiddetine göre gruplara ayrıldığında ağır demir birikimli hastamızın olmaması ve demir birikimi olmayan hastaların sayısının az olmasından dolayı bu gruplar üzerinde durulamamış ve istatistiksel olarak anlamlı kesme değerleri elde edilememiştir. Daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda bu sorunlar giderilebilir. Elastografik incelemenin kullanıcı bağımlı olması, hedef ROI'nin sabit kutu boyutu ve hareket etkenlerine olan duyarlılığı diğer kısıtlamalar olarak sayılabilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda karaciğerde demir birikimi ve şiddeti T2* MR, ARFI elastografi ve serum ferritin değerleri birlikte değerlendirilmiştir. T2* MR değerleri ile serum ferritin değerleri arasında orta derecede korelasyon bulunmuş olmakla birlikte serum ferritin değerinin bir akut faz reaktanı olduğu ve birçok durumdan etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. İlerleyici karaciğer hasarı gelişmesi riski orta ve ciddi karaciğer demir birikimi olan hasta gruplarında yüksek olduğu için orta derecede demir birikimi olan hastaları belirlemek oldukça önemlidir. Çalışmamızda T2* MR değerleri ile ARFI elastografi değerleri arasında orta derece korelasyon saptanmıştır. Hastalar karaciğer demir birikim şiddetine göre gruplara ayrıldığında gruplar arasında ortalama ARFI elastografi değerleri açısından anlamlı ilişki bulunmuş ve ROC eğrisi kullanılarak klinik olarak önemli olan orta şiddette karaciğer demir birikiminin parankimal etkilerini ön görmek için optimal kesme değeri elde edilmiştir. T2* MR yönteminin maliyeti, ulaşım zorluğu ve bekleme süreleri göz önüne alındığında, beta talasemi majör tanılı hastalarda ya da kronik kan transfüzyonuna sebep olan diğer durumlarda ek hastalık yokluğunda karaciğerde orta derecede demir birikiminin parankimal etkilerini ön görmede ARFI elastografi yönteminin kullanılabileceğini ve şelasyon tedavisinin düzenlenmesinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Akdeniz Anemisi (Beta Talasemi) Taşıyıcılığı ve Hastalığı. Türk Hematoloji Derneği [Internet]. http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=akdeniz_anemisi.
2. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, Martin MB, Griffith PM, Nienhuis AW. et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol.* 1993;42:81-85.
3. Özkılıç MF. Transfüzyon Bağımlı Beta Talasemi Major Hastalarında Splenik Demir Birikiminin Shear Wave Elastografi Ve Manyetik Rezonans T2* Görüntüleme İle Değerlendirilmesi (tez). Antalya: S.B.Ü Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi; 2017.
4. 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; 331:574-578.
5. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation.* 2009;120:1961-1968.
6. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood.* 2005;106:1460-1465.
7. Fernandes, Juliano Lara. "MRI for iron overload in thalassemia. " *Hematology/Oncology Clinics* 32.2: 277-295.
8. Nierhoff J, Chavez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a metaanalysis. *European radiology.* 2013;23:3040-53.
9. Zhang B, Ma X, Wu N, Liu L, Liu X, Zhang J, et al. Shear wave elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* 2013;32:2163-9.

10. Zhai L, Madden J, Foo W-C, Mouraviev V, Polascik TJ, Palmeri ML, et al. Characterizing stiffness of human prostates using acoustic radiation force. *Ultrasonic imaging*. 2010;32:201-13.
11. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology*. 2013;144:92-101.e2.
12. H. O. Ozan *Anatomi: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2004. 293-7 p.
13. O K. Filiz *Kitabevi* 1983.
14. P S. *Segmental anatomy of the liver*1993. 572-3 p.
15. Hilden, Malene ve ark. "'Normal' popölasyonda karaciğer histolojisi - 503 ardışık ölümcül trafik kazasının incelenmesi." *İskandinav gastroenteroloji dergisi* 12.5:593-597.
16. GRANİT D. Karaciğer Anatomi ve Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Med*. 2015;8:1-6.
17. KAYALI H. İNSAN EMBRİYOLOJİSİ. 2 ed: GÜVEN KİTABEVİ; 1982.
18. Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması. *Türk Hematoloji Derneği 6. İlk Basamak Kursu*. [Internet]. http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/6_IBK_01.pdf
19. Munoz M, Garci-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homoeostasis. *J Clin Pathol* 2011;64:281–286
20. Barry M. Liver iron concentration, stainable iron, and total body storage iron. *Gut*. 1974;15:411-5.
21. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood*. 1994;84:1697-702.
22. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001; 276:7806–7810.
23. Pigeon C1, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001; 276:7811–7819.

24. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *The New England journal of medicine*. 1999;341:1986-95.
25. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 2012;51:5705-5724.
26. Weir MP, Sharp GA, Peters TJ. Electron microscopic studies of human haemosiderin and ferritin. *Journal of clinical pathology*. 1985;38(8):915-8.
27. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of clinical pathology*. 2011;64:287-96.
28. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:19-23.
29. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994;84:1697-1702
30. 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;2013:496985:1-5
31. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: Atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry*. 2013;52:8539–8555.
32. Berg JM (Jeremy M, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry* [Internet]. New York N.Y: W.H. Freeman; 2012. 196 p. Available from: <http://www.worldcat.org/title/biochemistry/oclc/731385766>
33. Dönbak L, İnsan Hemoglobin (Hb) Varyantları. *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi* 2005;8:13-22
34. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: An increasing global health problem. Vol. 79, *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:704-712.
35. Campbell N, Reece J. *Genoms and Their Evolution*. In: *Biology*. 8th ed. San Francisco: Benjamin-Cummings; 2008

36. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:1015–1109
37. Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve anormal hemoglobinler: Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Retma Matbaa LTD, 2007:11-19
38. Cianciulli P. Treatment of iron overload in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev.*2008 ;6 Suppl 1: 208–13.
39. Özyüncü Ö, Beksaç M.S. Talasemi Ve Hemoglobinopatilerde Prenatal Tanı.Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. 2007;73-81.
40. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2018 Jan 13];2(9):a011692. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951448>
41. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: An increasing global health problem. Vol. 79, *Bulletin of the World Health Organization*. 2001; 79: 704–712.
42. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2010 May 21 [cited 2018 Jan 13];5:11. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-11>
43. Çavdar AO, Arcasoy A. The incidence of β -thalassemia and abnormal hemoglobins in turkey. *Acta Haematol.* 1971;45:312–318.
44. Guler E, Karacan M. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:783–785.
45. Canatan D. I21 Hemoglobinopathy prevention program in Turkey. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2018 Jan 14];26:S8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648313600279>
46. Higgs DR, Weatherall DJ: The alpha thalassaemias. *Cell Mol Life Sci* 2009, 66:1154-1162.

47. Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia: molecular biology and clinical medicine. *Hemoglobin*. 1997 Jul;21:299-319.
48. Yazman D. Medikal tedavi. 2003; cilt 1,bölüm: 875-879.
49. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997;37:135-140.
50. Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Thalassaemia International Federation 2000.
51. Olivieri N. Thalassaemia: Clinical management. *Clin Haematol* 1998; 11: 147–62.
52. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989;2:27-30.
53. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, et al. Endocrine complications in thalassaemia major. *Progress in clinical and biological research*. 1989;309:77-83.
54. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *British journal of haematology*. 2007;138:291-304.
55. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG OS. Cunningham M, et al: The Thalassaemias. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009. p. 1015–106.
56. Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Talasemide Demir Yüğü ve Şelasyon. Talasemi Federasyonu [cited 2018 Jan 20];p.169 Available from: <http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-17.pdf>
57. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003;102:2670-7.
58. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta haematologica*. 1996;95:26-36.

59. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104:34-9.
60. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Hershko C, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006;108:3195-203.
61. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *British journal of haematology*. 2000;108:305-12.
62. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005;90:1309-14.
63. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *British journal of haematology*. 1998;103:361-4.
64. Neufeld EJ. Update on iron chelators in thalassemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:451-5.
65. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;850:227-31.
66. Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93:1780–1784.
67. Vermynen C et al. What is new in iron overload? *Eur J Pediatr* 2008, 167:377-381.
68. Belhouli KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. *Ann Hematol* 2012; 91: 1107–1114.
69. Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler : Tanı ve Tedavi. Antalya. 2007:159-173
70. Bozdağ M. Beta-Talasemi Major Hastalarında Hipofiz Demir Birikiminin Mrg İle Değerlendirilmesi-Sonuçların Biyokimyasal Parametreler VeKaraciğer Demir Birikimi İle Korrelasyonu (tez). İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015

71. Angelucci E1, 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;343:327-331.
72. Ghugre NR, Gonzalez-Gomez I, Butensky E, Noetzli L, Fischer R, Williams R, et al. Patterns of hepatic iron distribution in patients with chronically transfused thalassemia and sickle cell disease. *Am J Hematol* 2009; 84: 480–483.
73. Wood JC, et al. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 443-450.
74. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105: 855–861.
75. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, Smeltzer MP, Onciu M, Hoffer FA et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood* 2009; 113: 4853–4855.
76. Kirk P, He T, Anderson LJ, Roughton M, Tanner MA, Lam WW et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 315–319.
77. St Pierre TG, El-Beshlawy A, Elalfy M, Al Jefri A, Al Zir K, Daar S. et al. Multicenter validation of spin-density projection-assisted R2-MRI for the noninvasive measurement of liver iron concentration. *Magn Reson Med* 2014; 71: 2215–2223.
78. Kolnagou A, Yazman D, Economides C et al (2009) Uses and limitations of serum ferritin, magnetic resonance imaging T2 and T2* in the diagnosis of iron overload and in the ferrikinetics of normalization of the iron stores in thalassemia using the international committee on chelation deferiprone/deferioxamine combination protocol. *Hemoglobin* 33:312–322.
79. Vag T, Kentouche K, Krumbein I et al (2011) Noninvasive measurement of liver iron concentration at MRI in children with acute leukemia: initial results. *Pediatr Radiol* 41:980–984.
80. Paisant A, d'Assignies G, Bannier E et al (2017) MRI for the measurement of liver iron content, and for the diagnosis and follow-up of iron overload disorders. *Presse Med* 46:e279–e287.

81. Henninger B, Kremser C, Rauch S et al (2012) Evaluation of MR imaging with T1 and T2* mapping for the determination of hepatic iron overload. *Eur Radiol* 22:2478–2486.
82. Runge JH, Akkerman EM, Troelstra MA et al (2016) Comparison of clinical MRI liver iron content measurements using signal intensity ratios, R(2) and R(2)*. *Abdom Radiol* 41:2123–2131.
83. Tsitsikas DA, Nzouakou R, Ameen V et al (2014) Comparison of serial serum ferritin measurements and liver iron concentration assessed by MRI in adult transfused patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 92:164–167.
84. Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatric radiology*. 2007;37:1191-200; quiz 308-9.
85. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis A, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *British journal of haematology*. 2004;126:736-42.
86. Hahn EL, et al. Spin echoes. *Phys Rev* 1950;80:580-594.
87. Konez O. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler [Internet]. http://konez.com/spin_eko.htm
88. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J. et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006; 26: 513-537.
89. 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.
90. Wood JC, et al. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:183-190.
91. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2004:14-34.

92. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European heart journal*. 2001;22:2171-9.
93. Haacke EM, Tkach JA, Parrish TB. Reduction of T2* dephasing in gradient field-echo imaging. *Radiology*. 1989;170:457-62.
94. Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, Beck G, van Kaick G, Ertl G, et al. Changes in myocardial oxygenation and perfusion under pharmacological stress with dipyridamole: assessment using T*2 and T1 measurements. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;41:686-95.
95. Nitz WR, Reimer P. Contrast mechanisms in MR imaging. *Eur Radiol*. 1999;9:1032-46.
96. Wood JC, Ghugre N. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin*. 2008;32:85-96.
97. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH et al. Cardiovascular T2-star(T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171-2179.
98. 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;25:540–547.
99. De Marchi D, Meloni A, Pepe A, et al. T2* evaluation of iron overload at 3T and comparison with 1.5 T. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 18. 2010. Available at: http://cds.ismrm.org/protected/10MProceedings/files/56_2101.pdf (accessed 29 January 2017).
100. Alam MH, Auger D, McGill LA, et al. Comparison of 3 T and 1.5 T for T2* magnetic resonance of tissue iron. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:40.
101. Kritsaneeapaiboon, Supika, et al. "The relationship between myocardial and hepatic T2 and T2* at 1.5 T and 3T MRI in normal and iron-overloaded patients." *Acta Radiologica* 59.3: 355-362.

102. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100:17-21.
103. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Cote J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *Journal of hepatology*. 1996;25:172-7.
104. Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clinical chemistry*. 1999;45:340-6.
105. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British journal of haematology*. 2009;146:546-56.
106. Tuncel ET. *US Temel Fizik: Nobel Tıp Kitapevi*; 2007.
107. E. T. *Klinik Radyoloji: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi*; 2008. 484-97 p.
108. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. *Radiographics*. 2003;23:1019-33.
109. Conkbayır I. Ultrasonografi Fiziği. In: Sancak İT, editor. *Temel Radyoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 59-86.
110. Merrit CRB. Physics of ultrasound. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D, editors. *Diagnostic Ultrasound*. 4th ed: Elsevier Mosby; 2011. p. 2-33.
111. Zenner HP, Leysieffer H, Maassen M, Lehner R, Lenarz T, Baumann J, et al. Human studies of a piezoelectric transducer and a microphone for a totally implantable electronic hearing device. *Am J Otol*. 2000;21:196-204.
112. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*. 2009;252:595-604.
113. Tuncel E. Ultrasonografi. In: Tuncel E, editor. *Klinik Radyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012. p. 152-83.

114. Martin K, Ramnarine K. Physics. In: Hoskins P, Martin K, Thrush A, editors. Diagnostic Ultrasound Physics and Equipment. 2nd ed: Cambridge University Press; 2010. p.4-22.
115. ALTIPARMAK B. Karaciğer Fibrozisini Değerlendirmede Sonoelastografinin Etkinliği2013.
116. Hagen-Ansert SL. Foundations of Clinical Sonography. In: Hagen-Ansert SL, editor. Textbook of Diagnostic Sonography. 8th ed: Elsevier; 2018. p. 3-23.
117. Balcı P PY. Temel Radyoloji Fiziği2008.
118. Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. Journal of rehabilitation research and development. 1987;24:1-8.
119. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980). 2016;37:1-5.
120. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. Ultrasound in medicine & biology. 2015;41:1126-47.
121. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980). 2013;34:169-84.
122. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. Ultrasound in medicine & biology. 2002;28:467-74.
123. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. Ultrasound in medicine & biology. 2008;34:1638-50.
124. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. Ultrasound Q. 2007;23:255-68.

125. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Ozercan IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2012;31:1061-7.
126. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS. AN OVERVIEW OF ELASTOGRAPHY - AN EMERGING BRANCH OF MEDICAL IMAGING. *Current medical imaging reviews*. 2011;7:255-82.
127. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Poma G, Di Gregorio M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *European journal of radiology*. 2012;81:3102-6.
128. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson JL, Montaldo G, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34:1373-86.
129. Thomas A, Fischer T, Frey H, Ohlinger R, Grunwald S, Blohmer JU, et al. Real-time elastography--an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28:335-40.
130. Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, Hsu SJ, Dumont DM, Trahey GE. In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Physics in medicine and biology*. 2008;53:279-93.
131. Yu H, Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. *Ultrasound Q*. 2011;27:217-23.
132. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in medicine & biology*. 2002;28:227-35.
133. Zhang Y-F, He Y, Xu H-X, Xu X-H, Liu C, Guo L-H, et al. Virtual touch tissue imaging on acoustic radiation force impulse elastography: a new technique for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33:585-95.
134. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q*. 2007;23:255-68.
135. Nightingale K. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: a review. *Current medical imaging reviews*. 2011;7:328-39.

136. Barrera Portillo MC, Uranga Uranga M, Sánchez González J, Alústiza Echeverría JM, Gervás Wells C, Guisasola Íñiguez A. Liver and heart T2* measurement in secondary hemochromatosis_Radiología. 2013;55:331-339
137. Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider RC, Piga A. Monitoring long term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and deferoxamine in patients with beta-thalassemia major application SQUID biomagnetic liver susceptometry. Br J Haematol 2003;121:938–948.
138. Walker JM. The heart in thalassemia major. Eur Heart J 2002;23:102–105.
139. Alam, Mohammed H., et al. "Comparison of 3 T and 1.5 T for T2* magnetic resonance of tissue iron." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18.1: 40.
140. Kritsaneepaiboon, Supika, et al. "The relationship between myocardial and hepatic T2 and T2* at 1.5 T and 3T MRI in normal and iron-overloaded patients." *Acta Radiologica* 59.3: 355-362.
141. Elfawal SK, Emara DM, Shehata AA Assessment of hepatic and cardiac iron overload in thalassemia patients by magnetic resonance imaging: Our experience in Alexandria University The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2018;49: 323–328
142. Fahmy H S, Khater N H , El Shahat H M , Madani A A , El Hadidy S S. Reassessing the value of MRI T2* in evaluation of hepatic and myocardial iron concentration: An institutional study The Eg J Radiolo. and Nuclear Medicine 2015; 46: 1085–1090
143. Shehata, Samar M., Mohamed I. Amin, and H. Zidan El Sayed. "MRI evaluation of hepatic and cardiac iron burden in pediatric thalassemia major patients: spectrum of findings by T2." *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 50.1: 1-9.
144. Suthar, Kiran, et al. "Relationship between T2* magnetic resonance imaging-derived liver and heart iron content and serum ferritin levels in transfusion-dependent thalassemic children." *Asian journal of transfusion science* 12.1: 69.
145. Eghbali, A., et al. "Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major β -thalassemia." *Iranian journal of pediatric hematology and oncology* 4.1: 17.

146. Fischer R, Longo F, Nielsen P, et al. Monitoring long term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and deferoxamine in patients with beta-thalassemia major application SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol* 2003;121:938–48.
147. Pipaliya, Nirav, et al. "Comparison of tissue elastography with magnetic resonance imaging T2* and serum ferritin quantification in detecting liver iron overload in patients with thalassemia major." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 15.2: 292-298.
148. Hanquinet, Sylviane, et al. "Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children." *Pediatric radiology* 43.5: 545-551.
149. Wang Z, Yang H, Suo C, Wei J, Tan R, Gu M. Application of Ultrasound Elastography for Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplantation. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2017;36:1759-69.
150. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34:546-58.
151. Bruno, Costanza, et al. "ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease—a review." *Insights into imaging* 7.5: 735-746.
152. Mansoor S, Collyer E, Alkhouri N (2015) A comprehensive review of noninvasive liver fibrosis tests in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 17:23
153. Xiao G, Zhu S, Xiao X et al (2017) Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology* 66:1486–1501
154. Reddivalla N, Robinson AL, Reid KJ et al (2018) Using liver elastography to diagnose sinusoidal obstruction syndrome in pediatric patients undergoing hematopoietic [sic] stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0064-6>
155. Fraquelli, Mirella, et al. "Transient elastography in the assessment of liver fibrosis in adult thalassemia patients." *American journal of hematology* 85.8: 564-568.

156. Di Marco V, Bronte F, Cabibi D, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in thalassaemia major patients by transient elastography (TE): lack of interference by iron deposition. *Br J Haematol* 2010;148:476–479.
157. Sinakos, Emmanouil, et al. "Is liver stiffness really unrelated to liver iron concentration?." *British journal of haematology* 150.2: 247-248.
158. Ersi V, Maria S, Eleni P, et al. Liver transient elastography (FibroScan) correlates with liver iron concentration and reflects liver fibrosis in patients with sickle cell disease. 53rd ASH annual meeting and exposition 2011. Abstract no 1646.
159. Mehta, Kosha J., Sebastien Je Farnaud, and Paul A. Sharp. "Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects." *World journal of gastroenterology* 25.5: 521.
160. Ramm, Grant A., et al. "Hepatic stellate cell activation in genetic haemochromatosis: Lobular distribution, effect of increasing hepatic iron and response to phlebotomy." *Journal of hepatology* 26.3: 584-592.
161. Philippe, Marie A., Richard G. Ruddell, and Grant A. Ramm. "Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle." *World journal of gastroenterology: WJG* 13.35: 4746.