

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

**ERİTROSİT SÜSPANSİYONU ALAN TALASEMİ MAJOR VE TALASEMİ  
İNTERMEDİA HASTALARINDA KARDİYAK ETKİLENMENİN  
GÖSTERİLMESİNDE T PEAK TO T END İNTERVALI'NİN BİR BELİRTEÇ  
OLARAK KULLANILMASI**

**DR. MUSTAFA DİLMAÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2019**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

**ERİTROSİT SÜSPANSİYONU ALAN TALASEMİ MAJOR VE TALASEMİ  
İNTERMEDİA HASTALARINDA KARDİYAK ETKİLENMENİN  
GÖSTERİLMESİNDE T PEAK TO T END İNTERVALI'NIN BİR BELİRTEÇ  
OLARAK KULLANILMASI**

**DR. MUSTAFA DİLMAÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF.DR. TAMER BAYSAL**

**KONYA, 2019**

## TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisas eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bana hep destek olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Tamer Baysal'a,

İhtisasım süresince büyük emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli ve değerli hocam Prof. Dr. Dursun Odabaş olmak üzere, Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan sevgili anne ve babama, kardeşlerim Şüheda ve Muhammed Şakir'e,

Sevgi, sabır ve fedakarlıkla ile her zaman benim yanımda olan sevgili eşim Ayşegül'e sonsuz teşekkür ederim.

**Şubat, 2019**

**Dr. Mustafa Dilmaç**

## ÖZET

# ERİTROSİT SÜSPANSİYONU ALAN TALASEMİ MAJOR VE TALASEMİ İNTERMEDİA HASTALARINDA KARDİYAK ETKİLENMENİN GÖSTERİLMESİNDE T PEAK TO T END İNTERVALI'NİN BİR BELİRTEÇ OLARAK KULLANILMASI

DR. MUSTAFA DİLMAÇ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2019

AMAÇ: T Peak-to-End Interval (TP/TE)'in, eritrosit süspansiyonu tedavisi alan talasemi major ve talasemi intermedia hastalarında kardiyak etkilenimi gösteren bir belirteç olabileceğini göstermek, MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve EKO (Ekokardiyografi) gibi tetkiklerin sayısını azaltmak, sadece kısıtlı sayıda biyokimyasal parametreleri ve EKG yi kullanarak etkili hasta takibi yapabilmek, iş gücü kaybını azaltıp maliyet etkin takip ve tedavi sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniğine 2000 ile 2017 yılları arasında başvurmuş olan ve eritrosit süspansiyonu alan 80 talasemi major ve talasemi intermedia hastası dahil edildi. Retrospektif arşiv taraması şeklinde bir çalışma oldu. Kontrol grubu olarak da 80 sağlıklı çocuk EKG (Elektrokardiyografi)'si incelendi. Hasta grubu ve kontrol grubu EKG leri tarayıcı ile taranıp bilgisayar ortamına aktarıldı. Adobe Photoshop CS6 programı ile kalp hızı, QT, QTC, T peak to T end interval ölçümleri yapıldı. Ölçümler DII ve V5 derivasyonlarında yapıldı. Elde edilen veriler karşılaştırılarak istatistiği çıkarıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastalardan; hasta grubundaki 80 hastanın 33'ü erkek (%41,25), 47'si kız (%58,75) idi. Kontrol grubundaki 80 hastanın ise 35'i erkek (%43.75), 45'i kız (%56.25) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $9,91\pm 4,09$  idi. Kontrol grubu yaş ortalaması ise  $9,21\pm 4$  idi. Talasemi hasta grubu ile kontrol grupları arasında; T peak to T end interval (TP/TE) değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu.

**SONUÇ:** Bu çalışma neticesinde; T Peak-to-End Interval (TP/TE), eritrosit süspansiyonu alan talasemi major ve talasemi intermedia hastalarında kardiyak etkilenmeyi gösteren bir belirteç olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Talasemi major, talasemi intermedia, EKG, T Peak-to-End Interval, çocuk hematoloji



## **ABSTRACT**

### **USE OF T PEAK TO T END INTERVAL AS AN INDICATOR IN DEMONSTRATION OF CARDIAC EXPOSURE IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR AND THALASSEMIA INTERMEDIA WHO RECEIVED ERYTHROCYTE SUSPENSIONS**

**DR. MUSTAFA DİLMAÇ**

**DISSERTATION, KONYA, 2019**

**OBJECTIVE:** It was aimed to demonstrate that T Peak to T End Interval (TP/TE) might be an indicator showing cardiac exposure in patients with thalassemia major and thalassemia intermedia who received erythrocyte suspensions, to reduce number of work-ups including MRI (Magnetic Resonance Imaging) and ECHO (Echocardiography), to follow-up patients by using only limited number of biochemical parameters and ECG and to reduce labor loss and, hence, to provide a cost-effective follow-up and treatment.

**METHOD:** 80 patients with thalassemia major and thalassemia intermedia, who admitted to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Pediatric Hematology Outpatient Clinic between 2000 and 2017 and received erythrocyte suspension, were included in the study. It was a retrospective archive review study. As a control group, ECG (Electrocardiography) of 80 health children were examined. ECGs of the patient group and the control group were scanned and transferred into the electronic environment. By using the Adobe Photoshop CS6 program; heart rate, QT, QTC and T peak to T end interval measurements were performed. The measurements were performed on the derivations DII and V5. The obtained data were compared and the statistical analyses were performed.

**BULGULAR:** Of the patients included in the study; in the patient group, 33 (41.25%) were male and 47 (58.75%) were female. Of the 80 patients in the control group; 35 (43.75%) were male and 45 (56.25%) were female. The mean age of the patient group was  $9.91\pm 4.09$  years. The mean age of the control group, however, was  $9.21\pm 4$  years. A statistically significant difference in regard to T peak to T end interval (TP/TE) variable was determined between the Thalassemia patient group and the control group.

**CONCLUSION:** As a result of this study, T Peak to T End Interval (TP/TE) might be an indicator showing cardiac exposure in patients with thalassemia major and thalassemia intermedia who receive erythrocyte suspensions.

**Keywords:** Thalassemia major, thalassemia intermedia, ECG, T Peak-to-End Interval, Pediatric Hematology

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
RESİMLER VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	14
2. GENEL BİLGİLER .....	15
2.1. Beta TalasemiMajor.....	15
2.2. Beta Talasemi Majörde Klinik Bulgular.....	16
2.2.1. İskelet Değişiklikleri.....	17
2.2.2. Karaciğer ve Safra Kesesi .....	18
2.2.3. Splenomegali .....	20
2.2.4. Splenektomi.....	20
2.2.5. Böbrekler.....	20
2.2.6. Endokrin ve Metabolik Anormallikler.....	21
2.2.7. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar .....	22
2.2.8. Aplastik Kriz .....	24
2.2.9. Kronik ağrı .....	25
2.3. Laboratuar bulguları .....	25
2.3.1. Eritrositler.....	25
2.3.2. Demir Çalışmaları.....	26

2.3.3. Diğer Laboratuvar Çalışmaları.....	27
2.4. Kemik İliği İncelemesi.....	27
2.5. Tanı.....	27
2.6. Tedavi .....	28
2.6.1. Kronik Hipertransfüzyon Tedavisi .....	28
2.6.2. Demir Şelasyon Tedavisi .....	28
2.6.3. Splenektomi.....	28
2.6.4. Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi.....	28
2.6.4.1. Kardiyak Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi .....	28
2.6.4.2. Endokrin Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi.....	29
2.6.4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi.....	29
2.6.4.4. Hepatik Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi.....	29
2.6.5. Kemik İliğinden Kök Hücre Nakli .....	29
2.7. Talasemi İntermedia .....	30
2.7.1. Tedavi ve İzlem .....	31
2.8. EKG’de T peak to T end İntervalı .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışma Şekli.....	33
3.1.1. Çalışma Grubu Dahil Edilme Kriterleri .....	33
3.1.2. Çalışma Grubu Dışlama Kriterleri.....	33
3.1.3. Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri.....	33
3.1.4. Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri .....	33
3.2. İstatistiksel Analiz .....	34
3.3. Etik Kurul.....	34
4. BULGULAR .....	35
4.1. Genel Özellikler.....	35

4.2. Talasemi Hasta Grubu ve Normal EKG Kontrol Grubu'nun Karşılaştırılması ve Sonuçlar .....	36
4.3. TPTE/QTC ile Değişkenlerin Korelasyonlarının Sonuçları .....	39
4.4. Kalp T2* MRI Karşılaştırma Sonuçları.....	46
5. TARTIŞMA .....	50
6. SONUÇLAR .....	55
7. KAYNAKLAR.....	57



## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa No

Tablo 1. “Normal EKG Kontrol Grubu” ve “Talasemi Hasta” grubunun ilgili değişkenler açısından karşılaştırılması.....	36
Tablo 2. Cinsiyet ve Normal EKG Kontrol – Talasemi Hasta grupları arasındaki ilişkiye ait ki-kare testi.....	37
Tablo 3. “TPTE/QTC-DII” değişkeni ile “YAŞ”, “HB”, “FERRİTİN”, “KALP-T2” ve “KC-T2”değişkenleri arasındaki korelasyon testi sonuçları.....	39
Tablo 4. “TPTE/QTC-V5” değişkeni ile “YAŞ”, “HB”, “FERRİTİN”, “KALP-T2” ve “KC-T2”değişkenleri arasındaki korelasyon testi sonuçları.....	42
Tablo 5. “T2*<20 msec” ve “T2*≥20 msec” grupları arasında “YAŞ”, “TPTE/QTC-DII”, “TPTE/QTC-V5”, “HB”, “FERRİTİN” ve “KC-T2” değişkenleri açısından ortalama karşılaştırma sonuçları.....	46

## RESİMLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No

Resim 1. Talasemi İntermedia Olan Bir Hastanın Periferik Yayması.....	26
Resim 2. EKG’de T peak to T end İntervalı. ....	32
Grafik 1. Gruplara göre ortalama “TP/TE-DII” ve “TP/TE-V5” değerleri .....	38
Grafik 2. Gruplara göre ortalama “QTC-DII” ve “QTC-V5” değerleri .....	38
Grafik 3. Gruplara göre ortalama “TPTE/QTC-DII” ve “TPTE/QTC-V5” değerleri.....	39
Grafik 4. TPTE/QTC-DII ile YAŞ arasındaki korelasyon grafiği .....	40
Grafik 5. TPTE/QTC-DII ile HB arasındaki korelasyon grafiği.....	40
Grafik 6. TPTE/QTC-DII ile FERRİTİN arasındaki korelasyon grafiği.....	41
Grafik 7. TPTE/QTC-DII ile KALP-T2 arasındaki korelasyon grafiği. ....	41
Grafik 8. TPTE/QTC-DII ile KC-T2 arasındaki korelasyon grafiği. ....	42
Grafik 9. TPTE/QTC-V5 ile YAŞ arasındaki korelasyon grafiği .....	43
Grafik 10. TPTE/QTC-V5 ile HB arasındaki korelasyon grafiği. ....	44
Grafik 11. TPTE/QTC-V5 ile FERRİTİN arasındaki korelasyon grafiği .....	44
Grafik 12. TPTE/QTC-V5 ile KALP-T2 arasındaki korelasyon grafiği .....	45
Grafik 13. TPTE/QTC-V5 ile KC-T2 arasındaki korelasyon grafiği.....	45
Grafik 14. TP/TE-DII Boxplot.....	47
Grafik 15. TP/TE-V5 Boxplot .....	47
Grafik 16. QTC-DII Boxplot .....	48
Grafik 17. QTC-V5 Boxplot.....	48
Grafik 18. TPTE/QTC-DII Boxplot .....	49
Grafik 19. TPTE/QTC-V5 Boxplot.....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
EKO	: Ekokardiyografi
TP/TE	: T Peak-to-End interval
EKG	: Elektrokardiyografi
BTM	: Beta Talasemi Major
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
HCV	: Hepatit C Virus
LVNC	: Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy
WBC	: White Blood Cell
NRBC	: Nucleated Red Blood Cells
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HBV	: Hepatit B Virus
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
AST	: Aspartate Transaminase
ALT	: Alanine Transaminase
GGT	: Gamma-Glutamyl Transferase
PT	: Prothrombin Time
INR	: International Normalized Ratio
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HB	: Hemoglobin
NTBI	: Non Transferrin Bound Iron

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yetişkinlerdeki majör hemoglobin, bir çift alfa globin zincirinden ve bir çift beta globin zincirinden oluşan bir tetramer olan hemoglobin A'dır. Normalde globin zincir sentezi çok sıkı bir şekilde kontrol edilir. Böylece alfa üretiminin alfa olmayan zincirlere oranı  $1.00 \pm 0.05$ 'tür. Talasemi, bir ya da daha fazla globin zincirinin azaltılmış ya da hiç üretilmemesi ile karakterize edilen ve bu şekilde düzenlenmiş oranı bozan bir hastalık spektrumu anlamına gelir.

Alfa veya beta talasemi minörlü erişkin hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve küçük dereceli anemisi olan veya olmayan mikrositik, hipokromik eritrositlerin varlığı ile teşhis edilebilir.

Orta derecede şiddetli olan talasemiler tüm dünyada yaygındır ve aynı hastada birden fazla hemoglobin mutasyonunun veya anormal bir hemoglobin varlığına bağlı olabilir.

Bu hastalık spektrumunun diğer ucunda beta talasemi ve alfa talasemi major bulunmaktadır. Birincisi yaşam boyu transfüzyona bağlı anemiyle ilişkiliyken, ikincisi ekstra uterin yaşamla bağdaşmaz.

Demir birikimi, talasemi major hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Demir birikimi; miyokardit, konjestif kalp yetmezliği, perikardit gibi kardiyak komplikasyonlara yol açarak, çoğu hastanın genç yaşlarda ölümüne sebep olmaktadır. Çoklu transfüzyon yapılan hastalar demir şelatörleri kullanmazlarsa, eritrosit transfüzyonlarıyla alınan yüklü demirin başta kalp ve karaciğer gibi hayati önem arz eden organlarda birikmesiyle erken yaşlarda ölebilirler.

Bu çalışmada; T Peak-to-End Interval'in, eritrosit süspansiyonu tedavisi alan talasemi major ve talasemi intermedia hastalarında kardiyak etkilenimi gösteren bir belirteç olabileceğini göstermek, MRG ve EKO gibi tetkiklerin sayısını azaltmak, sadece kısıtlı sayıda biyokimyasal parametreleri ve EKG yi kullanarak etkili hasta takibi yapabilmek, iş gücü kaybını azaltıp maliyet etkin takip ve tedavi vermek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Beta Talasemi Major

Beta talasemi; beta globin zincirlerinin bozulmuş üretiminden dolayı, alfa globin zincirlerinin nispeten fazla olmasına neden olur. Aşırı alfa globin zincirleri kararsızdır, çözünür tetramerleri kendi başlarına üretemez ve hücre içinde çöker ve çeşitli klinik bulgulara yol açar. Alfa globin zinciri fazlalığının derecesi, bozulmuş beta globin sentezi (yani Beta Talasemi Majör) için homozigot olan ve genellikle minimal veya hafif anemisi olan ve semptomları olmayan heterozigotlarda daha az belirgin olan sonraki klinik bulguların şiddetini belirler. Şiddetli fenotipin klinik ifadesi, bireysel hastadaki alfa-globin kapanımlarının yükünü değiştiren çeşitli faktörlere bağlı olarak oldukça heterojendir (Schwartz ve ark 1989, Forget 2000).

Ciddi beta talasemi majörlü (BTM) bebekler doğumda sağlıklıdır, çünkü beta globin üretimi fetal yaşam veya erken perinatal dönemde gerekli değildir. Doğum sırasında üretilen majör non-alfa globin gama globinidir, böylelikle erken postnatal yaşamdaki majör hemoglobin, fetal hemoglobindir (Hbf, alfa 2 / gamma 2). Gama globin zinciri üretimi azaldığında ve normalde yetişkin hemoglobini (Hb A, alpha2 / beta2) oluşturmak için beta globin üretimi ile değiştirildiği zaman, yaşamın ikinci altı ayında semptomlar ortaya çıkar. Bununla birlikte, BTM'li yenidoğanlar beta zincir üretemedikleri için, kronik anemi, derin hemoliz stigmaları geliştirirler ve masif inefektif eritropoezin vücut üzerinde zararlı etkileri vardır.

BTM yaşamın ikinci altı ayında klinik olarak belirginleştiğinde; solukluk, sinirlilik, büyüme geriliği, hepatosplenomegaliye bağlı abdominal şişlik ve sarılık, şiddetli hemolitik aneminin başlangıcını ve sekelini yansıtır. İnefektif eritropoez ile ilişkili semptomlar (örn, kemik anormallikleri ve anormal iskelet gelişimi) bunları takip eder. Tedavi edilmeyen çocukların yüzde sekseni, doğrudan şiddetli anemi, kalp yetmezliği, yetersiz beslenme ve enfeksiyona olağandışı yatkınlık nedeniyle doğrudan yaşamın ilk beş yılında ölecektir (Adams ve ark 1990, Vento ve ark 2006, Rahav ve ark 2006).

Aşağıda özetlenen klinik özellikler BTM'nin en şiddetli klinik tablolarını tanımlamaktadır, bunların çoğu ABD'de veya son derece gelişmiş tıbbi bakım sistemleri olan diğer ülkelerde nadiren görülür (Olivieri 1999). BTM'nin klinik belirtileri multifaktöryeldir. Primer genetik defekt sadece eritrosit progenitörlerinin terminal olgunlaşması sırasında eksprese edilen tek bir gende (yani beta globin) kalmasına rağmen, birçok organ sistemi etkilenir. BTM'nin semptomatolojisini anlamak, hastaların aşağıdakilerden aynı anda muzdarip olduklarını görmeyi gerektirir:

- Şiddetli ve kronik aneminin etkileri
- Kronik hemolizin stıgması
- Transfüzyonel aşırı demir yüklemesinden dolayı organ hasarı
- Hızla ve aralıksız olarak büyüyen bir eritroid kemik iliği progenitör kitlesinin şiddetli lokal ve sistemik etkileri

Anemi ve ekstramedüller hematopoezin çoğu yan etkisini baskılayabilen modern hipertransfüzyon tedavisinin uygulanması, transfüzyon ilişkili hepatit riskinde belirgin azalma, transfüzyona bağlı aşırı demir yükünü tersine çevirmek için demir şelasyonunun sıkı kullanımı ve hematopoetik hücre transplantasyonunun kullanımı bu özelliklerin çoğunu düzeltmiştir (Cunningham ve ark 2004).

Bununla birlikte, genetik danışmanlık ve / veya yoğun tedavinin mümkün olmadığı dünyanın birçok bölgesinde, ciddi semptomları olan hastalar hala mevcuttur. Gerçekten de, bu hastalardaki demir depolarının yönetimi en önemli sorun haline gelmiştir. Çünkü anemi ve hemoliz bulgularının çoğu, agresif hipertransfüzyon rejimleri ile kontrol edilebilmektedir.

## **2.2 Beta Talasemi Majörde Klinik Bulgular**

BTM'nin vücuttaki diğer organlar ve dokular üzerindeki doğrudan etkileri; derin aneminin, hemolizin yan ürünlerinin ve eritroid iliği progenitörlerinin intramedüller ve ekstramedüller genişlemesinin zararlı etkilerinden kaynaklanır (Schwartz ve ark 1989, Adams ve ark 1990, Forget 2000, Rund ve ark 2005). Bununla birlikte pratikte, hastalar bir dizi organ sisteminin hem doğrudan hem de dolaylı anormalliklerini gösterir. Dolaylı etkiler arasında, kan transfüzyonu veya hızlandırılmış demir döngüsünden aşırı demir yüküne bağlı olarak

oluşan son organ hasarı (Telfer ve ark 2000), kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar (örn, kan transfüzyonlarından viral hepatit) veya enerji kaynaklarının kemik iliği genişlemesine harcanması yer alır.

BTM hastaları, etkisiz eritropoezden kaynaklanan şiddetli anemiden dolayı yoğun kan transfüzyonu gerektirir. Genel olarak transfüzyon almayan hastalardaki demir yükü artışı, sağlıklı bireylerde 0.0015 g / yıl ile karşılaştırıldığında BTM hastalarında 2 gr ile 5 gr / yıl arasında değişmektedir (Pippard ve ark 1979). Düzenli transfüzyonlar bu demir birikimi oranını ikiye katlayabilir (Olivieri 1999). Dolayısıyla, kaçınılmaz olarak takip eden komplikasyonlar; kalp, karaciğer ve pankreas gibi çeşitli organlardaki demir fazlalığındandır. Kalp ilk hedef organ olmasa da, kardiyak aşırı demir yüklenmesi veya aşırı demir yükü kardiyomyopatisi en ciddi durum olarak kabul edilir (Zurlo ve ark 1989, Borgna-Pignatti ve ark 1998).

### **2.2.1 İskelet Değişiklikleri**

İskelet anormallikleri bu hastalarda dramatiktir ve sıklıkla yüz yapısı ve vücut şeklinde belirgin değişikliklere yol açar. Karakteristik "sincap yüz"e neden olur ve iskelet olgunlaşmasını geciktirir. İskelet değişiklikleri büyük ölçüde ilik boşluklarını genişleten, korteksi incelten eritroid kemik iliğinin genişlemesine ve invazyonuna bağlıdır ve osteoporozu neden olur.

Kafatası ve yüz kemikleri çarpıcı bir şekilde anormaldir. İlik büyümesi, diploik boşlukların dramatik olarak genişlemesine neden olur ve kafatasının karakteristik bir "hair on end" (firça görünümü) radyografik görüntüsüne neden olur (Basu ve ark 2009). Buna ek olarak, frontal kabarma, sinüslerin gecikmeli pnömatizasyonu ve maksillaların hipertrofisi vardır. Sonuç olarak, üst kesici dişler özellikle öne çıkar, maloklüzyon ve karakteristik yüz ortaya çıkar.

Kemik iliğinin genişlemesi nedeniyle kaburgalar ve ekstremitelerin kemikleri kutuya benzer ve sonunda dışbükey hale gelir. Epifizlerin premature füzyonu; ekstremitelerin, özellikle kolların karakteristik kısalmasıyla sonuçlanabilir. Sıklıkla patolojik kırıklarla sonuçlanan kemik iliği genişlemesi nedeniyle kortekslerin incelmeleri de aynı derecede endişelendiricidir. Bu çocuklarda kompresyon omurga fraktürleri sıklıkla spinal kord basısı ve nörolojik defisitlerle birlikte bildirilmiştir.

Çocuklar yaşamın ilk dekatının sonuna geldiğinde, oldukça genişlemiş hematopoetik olarak aktif ("kırmızı") ilik, doğal ergenlik çağındaki çocuklarda olduğu gibi, inaktif ("sarı") ilik tarafından iskeletin periferinde yer değiştirilir. Çocuğun hayatta kalması durumunda ellerde ve ayaklardaki değişiklikler ikinci dekatta daha önemsiz hale gelir. Bununla birlikte, bu bölgelerdeki aktif eritropoezin devam etmesi nedeniyle pelvis, kafatası ve omurgadaki değişiklikler daha belirgin hale gelmiştir. Genellikle yaşamın ikinci dekatında, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, ekstramedüller kitlelerin kompresyon kırıkları ve paravertebral yayılımları özellikle belirgin hale gelir. Bu değişiklikler sırt ağrısı, spinal asimetri ve skolyoz gibi komplikasyonlara, hematopoietik dokunun intraspinal toplanması nedeniyle kord basısına ve intervertebral disk dejenerasyonuna neden olabilir (Haidar ve ark 2012).

Kortikal inceleme yapan osteopeni, artmış omurga trabekülasyonu, ergenlerde ve genç erişkinlerde vertebral kırıklar dahil olmak üzere kırıklı ciddi osteoporoz, iyi transfüzyon alan ve demir şelasyonu alan hastalarda bile ciddi komplikasyonlar olarak kalmaya devam etmektedir (Vichinsky 1998, Engkakul ve ark 2013). Bu gözlemin altında yatan mekanizmalar belirsizdir. Farklı çalışmalar aşağıdaki olası payı olan faktörleri belirlemiştir (Perrotta ve ark 2000, Voskaridou ve ark 2004, Haidar ve ark 2012):

- Vertebral osteoporozu predispoze edebilen COLIA1 kollajen geninin Sp1 polimorfizmi ( Perrotta ve ark 2000).
- Belirsiz etiyojinin D vitamini eksikliği ile ilişkili olabilecek artan kemik rezorpsiyonu (Dresner Pollack ve ark 2000, Ferrara ve ark 2002). Kemik formasyonu bozuk olmayabilir (Voskaridou ve ark 2001).
- Büyük olasılıkla hipogonadizmaya ikincil olarak, ergenlik döneminde normal ilerlemenin başarısızlığı ( Voskaridou ve ark 2001, Bielinski ve ark 2003).
- Deferoksamine özgü olası doğrudan toksisite ile birlikte demir yükünün, muhtemelen demir kaynaklı oksidatif strese bağlı olarak kemik üzerine direk etkisi (Naselli ve ark 1998, Chan ve ark 2000, Tsay ve ark 2010).

### **2.2.2 Karaciğer ve Safra Kesesi**

Hepatomegali, artmış eritrosit tahribatının yanı sıra bu organdaki ekstramedüller eritropoez nedeniyle hastalığın erken dönemlerinde belirgindir. Hepatomegali, BTM'li çocuklarda, konjenital hemolitik anemiye neden olan diğer hastalara göre biraz daha belirgin

olma eğilimindedir. Daha sonraki yaşamın ilk on yılında hepatomegali, demir birikimine sekonder siroz gelişimine bağlı olarak kan transfüzyonu ile sabitlenemez ve azaltılamaz hale gelir.

Transfüzyon olmasa bile, eritropoezin hızlanan oranı, bağırsaktan diyetset demir emilimini artırır ve kronik bir aşırı demir yüküne yol açar. Karaciğerde demir önce Kupffer hücrelerine sızar ve daha sonra hepatositlerde birikir. Sonuçta kalıtsal hemokromatozda görülenlere benzer şekilde fibrozis ve potansiyel olarak son dönem karaciğer yetmezliğini provoke eder.

BTM'li bireylerde bozuk demir homeostazisinin ilginç bir özelliği, masif demir yüküne rağmen hepsidin seviyelerinin düşük kalmasıdır (Papanikolaou ve ark 2005). Bu indirgenmiş hepsidin üretimi, demirin diyetten alımını arttırmakta ve hali hazırdaki yüksek demir yükünü arttırmaktadır. Talasemik hastalardan alınan serum, karaciğer hücre kültüründe hepsidin sentezini bloke ederek, talasemik serumun, dolaşımdaki bir hepsidin baskılayıcı içerdiğini gösteriyor (Weizer-Stern ve ark 2006, Tanno ve ark 2007).

Hem hepatit B hem de hepatit C gibi viral hepatit ile uyumlu karaciğer değişiklikleri, çok az transfüzyon tedavisi alan veya hiç transfüzyon tedavisi almayan çocuklarda bile sık görülür. Transfüzyonun bir komplikasyonu olarak hepatit kolayca anlaşılırken, transfüzyona uğramayan çocuklarda prevalans ek duyarlılık faktörleri olduğunu düşündürmektedir. Demir aşırı yükü viral hepatite yatkınlığı artırdığı düşünülen bir durumdur.

Yukarıdakiler göz önüne alındığında, altta yatan nedenlerin çokluğu düşünüldüğünde, karaciğer fonksiyon anormalliklerinin oldukça yaygın olduğu, ancak değişken olduğu şaşırtıcı değildir. Hiperbilirubinemi BTM için neredeyse evrenseldir. Etkilenen çocukların çoğunda ayrıca hipergamaglobulinemi ve anormal hepatosellüler enzim belirteçleri vardır. Hastalığın ileri evrelerinde, muhtemelen hemokromatozis ve hepatit B ve C virüslerine çoklu kan transfüzyonu yoluyla maruz kalmanın sonucu olarak hipoalbuminemi, pıhtılaşma faktörü anormallikleri ve son dönem karaciğer yetmezliğinin diğer stigmaları (örn, hepatosellülerkarsinom) ortaya çıkabilir (Borgna-Pignatti ve ark 2004).

Kronik hemolitik anemisi olan çocukların belirgin bir özelliği, safra taşı ve safra yolları iltihabının gelişmesidir. Bu özellikle BTM'li çocuklar için geçerlidir. Bu hastaların üçte ikisi, 15 yaşına kadar çok sayıda kalsifiye bilirubin taşına sahiptir (Premawardhena ve

ark 2001). Neyse ki, gerçek kolesistit veya kolanjit atakları nadirdir. Belirgin semptomların yokluğunda safra kesesinin çıkarılması nadiren endikedir.

### **2.2.3 Splenomegali**

Artmış eritrosit yıkımı ve splenik ekstramedüller hematopoezin varlığına bağlı olarak BTM'de masif splenomegali erken gelişir. Splenomegali progresiftir ve hipersplenizm gibi karakteristik belirtiler çıkabilir. Transfüzyona uğramış eritrositlerin ömrünün kısalması, transfüzyon olmayan hastalarda anemi veya diğer sitopenilerin progresif kötüleşmesi sebebiyle; dalağın çıkarılması, eritrositlerin dalak yıkımını azaltarak semptomları hafifletebilir. Bununla birlikte, çocuklar genellikle transfüzyon olsun ya da olmasın splenektomiye ihtiyaç duyarlar.

Splenektomiden önce ve sonra, BTM'li çocuklar splenik fonksiyonun kaybının sonucu olarak immün yetmezlikten muzdariplerdir (Forget 2000). Splenik monositler ve makrofajlar, bakterilerin ve diğer partikülat maddelerinin temizlenmesi için özellikle önemlidir ve splenik lökositler, komplement aktivasyonunun alternatif yolunun olgunlaşması için erken yaşamda önemlidir. Dalakta aşırı demir yüklenmesi ve dalak retiküloendotelyal hücrelerinde aşırı demir birikimi, dalak anatomik olarak mevcut olduğunda bile anormal dalak fonksiyonuna yol açar.

### **2.2.4 Splenektomi**

Splenektomi yapılırsa, diğer splenektomi hastaları gibi BTM'li çocuklar da ciddi sepsis riski altındadırlar. Pnömonoklara karşı aşılama ve antibiyotiklerin profilaktik kullanımı gereklidir.

BTM veya talasemi intermedia hastalarında splenektomi sonrası inme de dahil olmak üzere tromboembolik fenomenler geliştirme riski yüksek olabilir (Cappellini ve ark 2000, Taher ve ark 2010).

### **2.2.5 Böbrekler**

Böbrekler, ekstramedüller hematopoezisin varlığına bağlı olarak talasemilerde sıklıkla büyümüştür. Böbrek tübüllerinin dilate edilme eğilimi de vardır. Safra pigmentlerinin artan

konsantrasyonları nedeniyle idrar sıklıkla koyudur. Büyük miktarlarda ürat, ürik asit ve oksalat atılımı da görülür.

Bu hastalıktaki hücresel turnover oranının yüksek olması nedeniyle BTM'li çocuklarda hiperürisemiye rastlanır ve bu çocuklar gut nefropatisi gelişimi açısından risk altındadır. Bununla birlikte, gut artritinin asıl atakları yaşamın ikinci veya üçüncü dekatlarından önce nadirdir.

### **2.2.6 Endokrin ve Metabolik Anormallikler**

BTM'li hastalarda endokrin ve metabolik anormallikler oldukça yaygındır. Kısmen kronik aşırı demir yüklenmesine dayandırılabilir (Fung ve ark 2006). Transfüzyonel aşırı demir yükü olan 56 hastada yapılan bir çalışmada, yaşamın ikinci dekatına kadar klinik olarak anlamlı hipofiz hacim kaybı görülmemişken yaşamın ilk dekatında manyetik rezonans görüntülemesi ile hipofiz içi aşırı demir yükü saptanmıştır (Noetzli ve ark 2011). Hem hipofiz demir aşırı yükü hem de hacim kaybı, klinik olarak ikincil seksüel özelliklerin zamanlamasına veya seks hormonu replasman tedavisine duyulan ihtiyaca dayanan hipogonadizmin göstergesidir.

Hemoglobin E-beta talasemi veya BTM  $\geq 12$  yaş ve ortalama serum ferritin  $\geq 2000$  mcg/L olan kronik olarak eritrosit transfüzyonu yapılmış 142 hastalı bir çalışmada, aşağıdaki endokrin / metabolik anormallikler bulunmuştur (Fung ve ark 2006).

- Hipogonadizm - % 40
- Büyüme geriliği - % 33
- Diyabet - % 13
- Hipotiroidizm - % 10

Bu çocuklarda büyüme geriliği sıklıkla şiddetlidir. Bununla birlikte adolesan büyüme, genellikle hipertransfüzyon uygulanan çocuklarda bile, erken dönemde yoğun demir şelasyon tedavisi yapılmadığı sürece gecikmektedir.

Seksüel gelişimin birincil ve ikincil özellikleri genellikle hem erkekler hem de kızlar için gecikir. Hipogonadizmin temel olarak aşırı demir yüküne bağlı olabileceğine dair kanıtlar artarken, çinko eksikliği de rol oynayabilir.

- Menarş sıklıkla ertelenir, meme gelişimi genellikle zayıftır ve menarş olsa bile hastalar sıklıkla oligomenoreik veya amenoreiktir.
- Erkeklerde sıklıkla yüz ve vücut kılları gelişmez veya seyrek ve sperm üretimi gerçekleşse bile libido azalma eğilimindedir.

Anormal karbonhidrat metabolizması bu çocuklarda karşılaşılan bir başka önemli endokrin anormalliktir (Noetzli ve ark 2011). Glikoz intoleransı genellikle, bazal kan şekeri seviyeleri sıklıkla normal olmasına rağmen, yaşamın ikinci dekatı boyunca gelişir. İlginç bir şekilde, erken lezyonun kusurlu insülin üretiminden ziyade insülin direnci ile ilişkili olduğu görülmektedir. Kusurlu insülin üretimi sadece hemosideroz gelişiminin geç dönemlerinde ortaya çıkan bir komplikasyondur. Daha etkili demir şelasyonunun glukoz intoleransını düzelttiği görünmektedir (Farmaki ve ark 2006).

Talasemi Klinik Araştırma Ağı'ndan bir rapor, Kuzey Amerika'da yaşayan ve güncel tedavi gören talasemili (ortalama yaş 23, aralık: 6 ila 75 yaş) 361 kişide aşağıdaki bulguları bildirmiştir (Vogiatzi ve ark 2009):

- Talasemi sendromundan bağımsız olarak çocukların ve yetişkinlerin yaklaşık yüzde 25'inde boy kısalığı vardı. Çocuklarda genel büyüme hafifçe etkilenmişti ve son boy seviyesi hedef boy seviyesine yakındı.
- Beta talasemi majörlü hastalarda daha yüksek oranda çoklu endokrinopati, daha kötü hiperglisemi, subklinik hipoparatiroidizm ve hiperkalsiüri vardı. Hepsi daha yüksek ferritin konsantrasyonları ile ilişkili bulundu.
- En sık görülen endokrinopati olan hipogonadizm sıklıkla tedavi edilmemişti. Hipogonadal kızlar arasında menarş 17 yaşına kadar gecikmişti.
- Özellikle adolesanlar arasında düşük D vitamini seviyeleri yaygındı.

### **2.2.7 Kardiyopulmoner Komplikasyonlar**

Kardiyak anormallikler BTM'nin önemli bir özelliğidir (Kremastinos ve ark 2001, Hahalis ve ark 2005). Kalp yetmezliği ve ölümcül aritmiler de dahil olmak üzere kardiyak

bozukluk, sık görülen ölüm nedenidir ve anemiye sekonder kardiyak dilatasyon neredeyse evrenseldir. Transfüzyon genellikle dilatasyonu düzeltir, ancak miyokardiyal demir birikimine bağlı kardiyak hemosiderozise yol açabilir. Tedavi edilmemiş çocukta; kardiyomegali, spesifik olmayan elektrokardiyografik değişiklikler (örn. Bradikardi, repolarizasyon anormallikleri) ve sol ventrikül disfonksiyonu oluşur ve bu da son dönem kardiyomiyopatiye yol açar (Hahalis ve ark 2001, Detterich ve ark 2011).

Kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi için ek risk faktörleri arasında şunlar olabilir:

- Hemoglobin E beta talasemisi olan çocuklarda; periyodik kan transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisi ile tedaviye rağmen, vasküler endotel disfonksiyonu ve artmış arteriyel sertlik bulunmuştur. Bu durum, kısmi olarak oksidatif stres markırları varlığına ve transferine bağlı olmayan demir seviyelerindeki artışa bağlanmıştır (Detchaporn ve ark 2012).
- Epsilon-2 ve epsilon-3 allellerine kıyasla azalmış antioksidan ve demir bağlama aktivitesine sahip olan apolipoprotein E'nin epsilon-4 allelinin var olması (Miyata ve ark 1996, Ferrara ve ark 2001).
- Mevcut olduğunda, dokularda artan demir birikimi nedeniyle oksidan hasarının bir miktarını azaltmaya yardımcı olabilecek bir enzim olan Glutatyon S-transferaz M1 için boş (silinmiş) genotipin var olması (Origa ve ark 2008).
- İlgili mekanizma net olmamakla birlikte; D vitamini eksikliği ile kardiyak demir alımı ve ventrikül disfonksiyonu arasında bir ilişki öne sürülmüştür (Wood ve ark 2008).
- MRG'ye dayalı bir çalışmada; miyokardiyal demir yüklenmesi yerine, kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyak komplikasyon geçmişi ve HCV antikörlerinin varlığı ile çok iyi korelasyon gösteren miyokardiyal fibrozis / nekroz insidansı vardı (Pepe ve ark 2009).
- Beta talasemili, transfüzyona bağlı 135 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, nadir sol ventrikül nonkompakte kardiyomiyopati (LVNC) için 18 hasta (% 13) MRG kriterini karşıladı (Piga ve ark 2012). LVNC olan ve olmayan hastalar arasında demografik özellikler, hemoglobin düzeyleri, splenektomi durumu, aşırı demir yükü durumu, karaciğer hastalığı, enfeksiyon veya demir şelatör tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Transfüzyon alan BTM hastalarında, kardiyak hemosideroz en çok korkulan komplikasyondur. Demir şelasyon tedavisi erken uygulanmazsa, aşırı demir yüküne bağlı karakteristik bir kardiyomiyopati gelişir. Bu hastalar steril bir perikardit, aritmiler (hem supraventriküler hem de ventriküler), zayıf egzersiz performansı ve kalp yetmezliğine yol açan son dönem kısıtlayıcı kardiyomiyopati geliştirir (Hahalis ve ark 2002, Hershko ve ark 2004, Sohn ve ark 2013).

Ölümcül ventriküler aritmiler sıklıkla ölüm sebebidir. Ritm bozuklukları; PR intervalinin karakteristik uzaması, ardından birinci derece kalp bloğu, premature atriyal ritimler ve daha sonra ST segment depresyonu ve ventriküler ektopi ile başlar.

Yeteri kadar anlaşılamamış nedenlerden dolayı, BTM'li hastaların çoğunda; restriktif ve küçük hava yolu obstrüktif defektleri, hiperinflasyon, azalmış maksimal oksijen alımı ve anormal anaerobik eşikler dahil olmak üzere hafif düzeyde pulmoner fonksiyon bozuklukları vardır. Bu anormallikler transfüzyon ile düzeltilememekte ve somatik demir yükü, kan sayımı veya hemoliz ile korelasyon göstermemektedir ( Sohn ve ark 2011). Splenektomiden sonraki derin trombositoz, bu hastaları pulmoner damar tıkanıklığı riskine sokar.

Primer pulmoner semptomlar nispeten seyrek olmasına rağmen, erişkin hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişebilir (Tam ve ark 2006). Bunun nedeni tam olarak açık değildir. Fakat geçirilmiş splenektomi, ileri yaş, kronik hemoliz, aşırı demir yükü, trombosit aktivasyonu ve sigara içme gibi faktörlerle ilişkili olabilir (Singer ve ark 2006, Morris ve ark 2011).

### **2.2.8 Aplastik Kriz**

Parvovirus B19, eritroid prekürsör kök hücrelerini enfekte eder. Normal çocuklarda, bu durum çok hafif bir geçici eritrositopeni ile sonuçlanır. Çünkü ilik fonksiyon bozukluğu geçicidir ve normal eritrositlerin 120 günlük sağ kalımı, onları eritrosit sayısındaki akut düşüşlere karşı korur.

BTM'de olduğu gibi, eritrosit sağ kalımı aşırı azalmış olan hastalarda, etki çok daha şiddetlidir. Bu hastalar çok yüksek oranda eritrosit üretimine bağlıdır. Dahası; azalmış eritrosit sağ kalımı (dört ila sekiz gün), üretim durduğunda eritrosit sayısının hızla düşmesine neden olur. B19 enfeksiyonu gelişen BTM'li çocuklarda böylelikle neredeyse sifıra yakın retikülosit sayıları ile genellikle hayatı tehdit eden dramatik düşüklükte hematokrit seviyesi

gelişir. Bu "aplastik kriz" genellikle acil transfüzyon desteğini gerektirir (Adams ve ark 1990, Forget 2000).

### **2.2.9 Kronik ağrı**

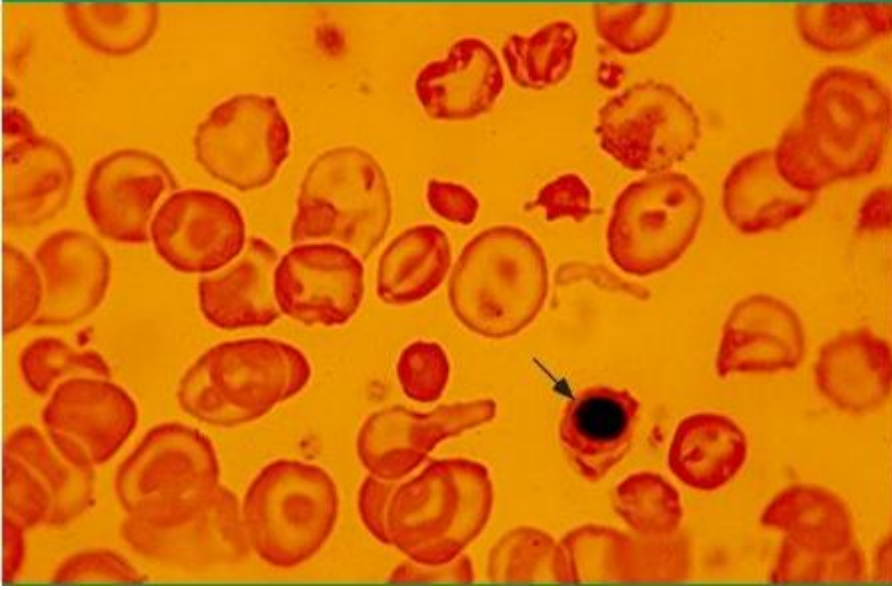
12 Talasemi Klinik Araştırma Ağı sahasında bakım alan 258 talasemi hastasının (ortalama yaş 29; dağılım 12-71) çok merkezli bir prospektif çalışması, % 81'inin  $\geq 1$  yıl boyunca ağrı duyduğunu ve % 31'inin  $\geq 5$  yıldır ağrısı olduğunu bildirdiğini ortaya koymuştur (Haines ve ark 2013). Ağrılı hastalar, bel (% 82), bacak (% 56), baş (% 48) ve sırt (% 47) dahil olmak üzere ortalama dört ağrı bölgesi bildirdiler. Önceki dört haftalık dönemde ağrıdan şüphelenilenlerin, sırasıyla % 36, 19 ve 9'da hafif, orta veya şiddetli olarak kabul edilirken % 36'sının ağrısı olmadı. Regresyon analizi, talasemi tipi, transfüzyon durumu, cinsiyet, kemik yoğunluğu, şelatör tipi veya aşırı demir yükü derecesine bakılmaksızın artan ağrı ile artan yaşın anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ortaya koydu. Her ne kadar bu ağrı sendromu majör bir morbidite nedeni olarak görünse de, etyolojisi ve belirleyicileri açıklanamayan bir durumdur.

## **2.3 Laboratuvar bulguları**

### **2.3.1 Eritrositler**

Sıradışı eritrosit morfolojisinin eşlik ettiği derin hipokromik, mikrositik anemi, beta talasemi majör (BTM) 'ün belirleyici özelliğidir (Olivieri 1999, Forget 2000). Hemoglobin seviyesi 3 ila 4 g/dL kadar düşük olabilir. Aşırı hipokromi ve poikilositoz, mikrositlerin baskınlığı, gözyaşı ve target hücreler (Resim 1) olan çoğu hastada eritrosit morfolojisi dramatik bir şekilde anormaldir. Eritrositte alfa globin çökeltilerini temsil eden kümelenmiş inklüzyon cisimcikleri (Heinz cisimciği) görülür.

## Resim 1: Talasemi İntermedia Olan Bir Hastanın Periferik Yayması



Splenektomi sonrası beta talasemi intermedia olan bir hastadan periferik yayma. Bu alan hedef hücreleri, hipokromik hücreleri, mikrositik hücreleri, eritrosit parçalarını, tuhaf şekilli eritrositleri ve tek çekirdekli eritrositi (ok) gösterir. *Courtesy of Stanley Schrier, MD.*

Lökosit (WBC) sayısı genellikle çarpıcı derecede yüksektir ve retikülosit sayısı şaşırtıcı derecede düşüktür. İkincisi, bozukluğun altında yatan şiddetli inefektif eritropoez derecesini yansıtır, bu da kemik iliğinden salınan beklenen retikülosit sayısından daha azının ortaya çıkmasına neden olur. Yüksek WBC sayısını yanıltıcı olabilir, çünkü bu hastalar periferik kanda çok çekirdekli eritrosit (NRBC) salgırlar. Kullanılan sayım yöntemine bağlı olarak NRBC, lökosit olarak yanlış hesaplanabilir. Bununla birlikte, bu fenomen düzeltildiği zaman bile gerçek bir nötrofiliye sıklıkla rastlanır.

Trombosit sayısı genellikle normaldir. Bununla birlikte, hipersplenizm hem lökosit hem de trombosit sayısını azaltabilir. Splenektomi genellikle dolaşımdaki NRBC, WBC ve periferik kandaki trombositlerde aşırı artışlara neden olur.

### 2.3.2 Demir Çalışmaları

Eritroid hücre döngüsünün yüksek oranından dolayı, serum demir seviyesi genellikle yükselir. Serum demirinin toplam demir bağlama kapasitesine (veya transferrine) oranı olarak ifade edilen transferin satürasyonu çok yüksektir (Forget 2000).

Talasemi majörlü hastalarda serum ferritin düzeyleri, yüksek oranda kan transfüzyonu başta olmak üzere aşırı demir yükünün varlığını yansıtan, fakat daha az bir ölçüde, gastrointestinal sistemden alınan diyetel demir emiliminin artışına bağlı olarak oldukça yüksek olabilir.

### **2.3.3 Diğer Laboratuvar Çalışmaları**

Serum sıklıkla ikteriktir. Hemolitik hastalığın tipik bulguları olan indirekt (konjuge olmayan) bilirubin ve laktat dehidrojenaz konsantrasyonlarının yüksekliği ve düşük haptoglobin seviyeleri genellikle mevcuttur.

Folik asit, vitamin B12 ve piridoksin gibi kemik iliği homeostazisi ile ilgili vitamin ve mineral düzeyleri genellikle normaldir. Bununla birlikte, bu hastalarda yüksek oranda hücresel döngü nedeniyle folik asit eksikliği gelişebilir. Bilinmeyen nedenlerle, bu hastalarda serum çinko seviyeleri özellikle düşük olma eğilimindedir. Serum ve lökosit askorbik asit düzeyleri, muhtemelen aşırı demir yüküne bağlı olarak artan katabolizmanın bir sonucu olarak azalır. Vitamin E'nin serum seviyeleri muhtemelen aynı nedenlerden dolayı bazen düşüktür.

### **2.4 Kemik İliği İncelemesi**

Kemik iliği incelemesi, eritroid progenitörlerinin immatürite ve morfoloji derecesine göre olağandışı olan eritroid hiperplazisini ortaya çıkarmaktadır. Erken eritroblastlar bol miktarda bulunur ve sıklıkla megaloblastik görünürler, muhtemelen folat ve diğer besin maddelerinin sınırlı kaynaklarını yansıtır.

### **2.5 Tanı**

Beta talasemi majör tanısı; tüm hastalarda solukluk, huzursuzluk, büyüme geriliği, hepatosplenomegaliye bağlı abdominal şişlik ve sarılık nedeniyle 6 ila 12 aylıkken konur. O zamanki laboratuvar incelemesi, belirgin anormal hipokromik mikrositik eritrositlerle ve şiddetli hemolitik aneminin klasik bulgularının hepsiyle birlikte ciddi anemiye gösterecektir.

Tanı hemoglobin elektroforezinde doğrulanır. Hemoglobin A yoktur veya ciddi ölçüde azaltılmıştır. Sadece hemoglobin F ve A2 bulunur. Daha sonra eritrosit transfüzyonları ile tedavi edilenlerde değişken miktarlarda hemoglobin A bulunacaktır, ancak hemoglobin F ve A2 seviyeleri yüksek kalacaktır.

## **2.6 Tedavi**

### **2.6.1 Kronik Hipertransfüzyon Tedavisi**

Beta Talasemi Majör (BTM) hastalarında, kronik hipertransfüzyon yaygın görüş olarak önerilen tedavidir. Transfüzyon tedavisi verilirken, tedavi öncesi bakılan tetkiklerde hemoglobin düzeylerinin yaklaşık olarak 9 gr/dl ile 10 gr/dl seviyelerinin altına düşürülmemesine dikkat edilmelidir. Genç kırmızı kan hücrelerinden oluşan eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. İdeal olarak hemoglobin seviyeleri 12 gr/dl dolaylarında olmalıdır.

### **2.6.2 Demir Şelasyon Tedavisi**

Demir şelasyon tedavisi; Beta Talasemi Major (BTM) hastalarında hayati organlarda demir birikiminin olmaması veya bu birikimin en aza indirgenmesi, birikmiş olan demirin azaltılması amacıyla kullanılmaktadır. Böylece aşırı demir birikmesine bağlı organ bozukluklarının önlenmesi amaçlanır.

### **2.6.3 Splenektomi**

Beta Talasemi Majör hastalarında; yıllık kan tüketiminde belirlenen miktarın (250 ml/kg) üzerine çıkılması durumunda ve hipersplenizm belirtileri ortaya çıktığında, splenektomi endikedir. Çocukluğun erken döneminde yapılması tavsiye edilmez. Çünkü dalak yokluğunda ciddi enfeksiyonlar gelişebilir. 5 yaşından sonra splenektomi yapılması tavsiye edilir. Splenektomi öncesi kapsüllü bakterilere karşı aşılama mutlaka yapılmalıdır.

### **2.6.4 Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi**

#### **2.6.4.1 Kardiyak Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi**

BTM'li hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyak komplikasyonlardır. Yoğun demir birikimine bağlı oluşmaktadır. Bu hastalarda çarpıntı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ritim bozuklukları görülebilir. BTM li hastalar yıllık; EKG, EKO (ekokardiyografi) ve kardiyak T2\* MRI ile takip edilmelidir. Demir birikimi takibinde; MRI T2\* >20 msn ise normal olarak değerlendirilir. MRI T2\* 10 msn ile 20 msn arasında ise orta, <10 msn ise ağır kardiyak demir yüklenmesi şeklinde değerlendirilir.

#### **2.6.4.2 Endokrin Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi**

BTM li hastalarda kronik hipertransfüzyon tedavisine bağlı yoğun demir birikimi sebebi ile; büyüme-gelişme geriliği, puberte tarda, hipogonadizm, osteoporoz, diabetes mellitus, hipotirodi, hipoparatiroidi, infertilite gibi endokrinolojik komplikasyonlar görülebilir. BTM tanısı konulduktan sonra tüm hastalar belirli aralıklarla büyüme gelişimi, ergenlik gelişimi, tiroid bez fonksiyonları, kan glukozu takibi, kemik dansitometrisi ile değerlendirilmelidir. Bu ölçümlerde anormalli saptanması halinde ileri tetkik ve tedavilere geçilmelidir.

#### **2.6.4.3 Enfeksiyöz Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi**

Kronik eritrosit hipertransfüzyonu, splenektomi yapılmış olması, yoğun demir birikmesi ve demir şelasyon tedavileri, enfeksiyon sebepleri olarak gösterilebilir. Beta Talasemi Major'lü hastalarda, rutin çocukluk dönemi aşısı programı; enfeksiyona bağlı komplikasyonlara engel olunması için ihmal edilmemelidir. Hepatit B, Hepatit C ve HIV açısından, kronik eritrosit hipertransfüzyonu alan hastalarda yıllık tarama yapılmalıdır. BTM'li hastalarda yoğun demir birikimi dolayısıyla Klebsiella, Yersinia ve diğer bazı bakteri enfeksiyonlarının görülme sıklığı artmıştır. Demir şelatörü kullanan BTM'li hastalarda ilaç yan etkisi olarak agranülositoz gelişebilmekte ve bu da şiddetli enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu sebeple ateşli enfeksiyon sırasında lökosit sayısı büyük önem taşır.

#### **2.6.4.4 Hepatik Komplikasyonların Takibi ve Tedavisi**

Beta Talasemi Major hastalarında kronik eritrosit hipertransfüzyonuna bağlı olarak gelişen HBV, HCV, HIV enfeksiyonlarına ve karaciğerde yoğun demir birikimine bağlı olarak progressif karaciğer hasarı, hepatoselüler karsinoma ve karaciğer sirozu oluşabilir. Karaciğer hasarının takibi için her üç dört aylık süreçlerde KCFT (karaciğer fonksiyon testleri) kontrol edilmelidir. Bunlar AST, ALT, GGT, bilirubinler, PT, INR den oluşan laboratuvar parametreleridir. Karaciğerde demir birikmesinin takibi için karaciğer T2\* MRI yapılır. HCV, HBV enfeksiyonlu hastalarda antiviral tedavi başlanmalıdır.

#### **2.6.5 Kemik İliğinden Kök Hücre Nakli**

BTM'li hastalarda kesin tedavi şekli kemik iliğinden kök hücre naklidir. Tüm BTM hastalarında BTM tanısı konduktan sonra sağlıklı kardeşten HLA doku grupları araştırılarak

kök hücre nakli için uygunluk aranır. Kemik iliği, umbilikal kord kanı, periferik kandan elde edilen kök hücreler nakil edilir.

## 2.7 Talasemi İntermedia

Beta talasemi intermedia terimi, yaşamın en azından ilk birkaç yılında transfüzyon gerektirmeyen ve kronik hipertransfüzyon tedavisi olmadan yaşamın ikinci on yılında hayatta kalabilen semptomatik beta talasemi hastalarını ifade eder (Aessopos ve ark 2001). Alfa globin içerme yükünün beta talasemili hastalarda klinik şiddetin baskın faktörü olduğunun anlaşılması, bu hastalığın olağanüstü klinik değişkenliğine katkıda bulunan faktörlerin bazılarının anlaşılmasında yararlı bir paradigma sağlamıştır (Chang ve ark 2001). Bir örnek olarak, bazı beta talasemi mutasyonları, tamamen beta globin sentezini (yani, beta (0) varyantları) silerken, diğerleri beta globinin normal çıktısının yüzde 35 veya 40'ına kadar üretimi ile uyumludur (yani beta (+) çeşitleri). Açıkça, "şiddetli" ve "hafif" bir mutasyon için, beta-globin üretiminin ne kadar düşük olduğuna dair bileşik heterozigotluğu, beta-globin sentezine izin vermeyen bir mutasyon için homozigotluktan biraz daha hafif bir sendromla sonuçlanmalıdır.

Talasemi İntermedia'lı hastalar, hiç transfüzyon tedavisi gerektirmeyebilirler veya talasemi majörler gibi sık sık transfüzyon gerektirebilirler. Diyet demirinin emilimini arttırmış olabilir ve sonuçta aşırı demir yükü belirtileri, semptomları ve komplikasyonları gelişebilir (örneğin, kalp fonksiyon bozukluğu, hepatoselüler karsinomu içeren son dönem karaciğer hastalığı (Maakaron ve ark 2013)). Ayrıca yüksek kalp debisi, artmış pulmoner vasküler direnç, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kronik hipoksinin komplikasyonlarından da muzdarip olabilirler. Sonuç olarak, bu hastalar bu komplikasyonlar için sıklıkla izlenmelidir.

Talasemi intermedia hastalarının çoğunda hayatta kalmak için düzenli kan transfüzyonu gerekmemekle birlikte, hastalığın kemik iliği genişlemesi, hepatosplenomegali ve kronik hemolitik anemi dahil olmak üzere stigmaları, hastalığın daha hafif formlarında bile mevcuttur.

Talasemi intermedia ölçeğinin daha ılımlı sonunda, bu hastaların bazıları normal ergenliğe ulaşacak ve yetişkin yaşamına devam edecektir. Bununla birlikte, ilerleyen yaşla ilgili bazı komplikasyonlara maruz kalabilirler (örneğin, bacak ülserleri, tromboz,

ekstramedüller hematopoez, pulmoner hipertansiyon, hipotiroidizm, osteoporoz) (Taher ve ark 2010).

Spektrumun daha şiddetli olgularında talasemi intermedia olan çocuklar daha erken zamanlarda, genellikle ergenliğin başlangıcında veya sırasında transfüzyonlara veya splenektomiye ihtiyaç duyarlar. Bu, ergenliğin artan taleplerini ve kırmızı kan hücrelerinin üretilmesinde yaşanan yetersizliği yansıtabilir.

Bu hastalar terapötik bir ikilemdir, yani ne zaman hastalığın komplikasyonlarını önlemek için kronik transfüzyon tedavisi başlayacağına iyi karar vermek gerekir (Forget 2000). Transfüzyon tedavisi ile ilişkili yaşam boyu problemler göz önüne alındığında, mümkün olan en uzun süre için gecikme açıkça istenir. Öte yandan aşırı gecikme, beta talasemi majörlü küçük çocuklarda görüldüğü gibi önemli morbiditeye yol açabilir. Bununla birlikte, demir şelatlama ajanlarının kullanımı için dikkat edilmesi gereken kronik transfüzyon tedavisi olmasa bile, bu çocukların çoğunda ilerleyici demir aşırı yüklenmesinin gelişebileceğini anlamak önemlidir.

Daha önce belirtildiği gibi, eritroid iliğinin genişlemesi ve hızlandırılmış eritroid yıkımının artması, hemogloblin üretmek için fazla demir kullanamayan hastalarda vücutta aşırı demir birikmesine yol açarak bağırsaktan demir emilimini uyarır. Bu hastalar aşırı demir yükü belirtileri ve semptomları geliştirdiğinde, hemen hemen her açıdan beta talasemi major'da tarif edilenlere benzerler.

### **2.7.1 Tedavi ve İzlem**

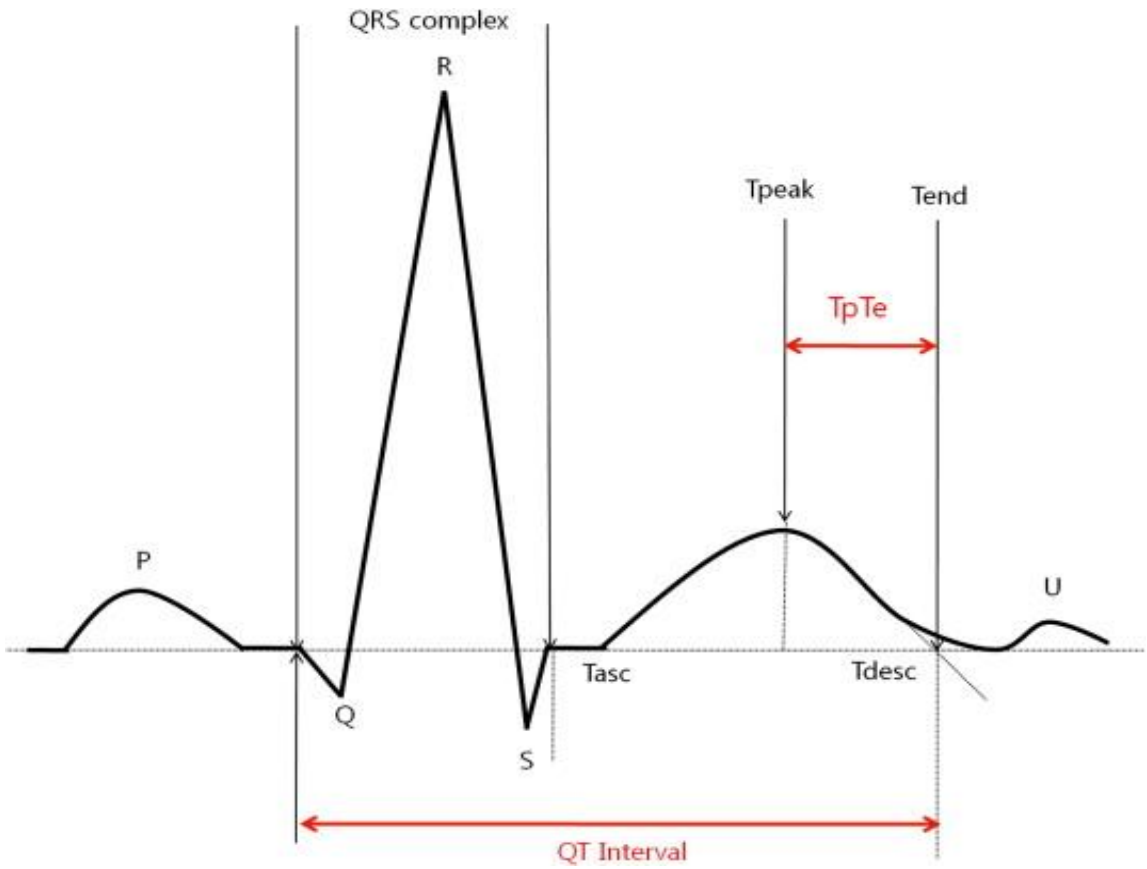
Büyüme gelişme geriliği, kemik hastalıkları ve splenomegali açısından takibi yapılır. Kan transfüzyonu , demir şelasyonu ve splenektomi ise klinik yönünden BTM li hastalara benzer değişiklik gösteren hastalarda uygulanır.

### **2.8 EKG'de T peak to T end İntervali**

Elektrokardiyogram (EKG) üzerindeki T dalgasının tepe noktası ile sonu arasındaki süreyi temsil eden T peak to T end (Tp-Te) aralığı repolarizasyonun transmural dağılımının bir belirteçidir. Ayrıca, Tp-Te / QT ve Tp-Te / QTc oranları, bir aritmiyogenez indeksi olarak kullanılır. Uzamış Tp-Te aralığı ve Tp-Te / QTc oranı, farklı klinik durumlarda ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuştur.

Kronik aşırı demir yükü, aşırı demir kardiyomyopati hastalarda atriyoventriküler blok, iletim bozuklukları, bradiaritmi, taşiaritmi ve ani kalp ölümü dahil olmak üzere çeşitli aritmilere neden olabilir.  $T_p\text{-}T_e / QT$  ve  $T_p\text{-}T_e / QT_c$  oranları da bu hastalıklar için bir ön belirteç olarak kullanılabilir.

**Resim 2: EKG' deki T peak-to-end İntervali**



### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışma Şekli**

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniğine 2000 ile 2017 yılları arasında başvurmuş olan ve eritrosit süspansiyonu alan 80 talasemi major ve talasemi intermedia hastası dahil edildi. Retrospektif arşiv taraması şeklinde bir çalışma oldu. Kontrol grubu olarak da 80 sağlıklı çocuk EKG si incelendi. Hasta grubu ve kontrol grubu EKG leri tarayıcı ile taranıp bilgisayar ortamına aktarıldı. Adobe Photoshop CS6 programı ile kalp hızı, QT, QTC, T peak to T end interval ölçümleri yapıldı. Ölçümler DII ve V5 derivasyonlarında yapıldı. Elde edilen veriler karşılaştırılarak istatistiği çıkarıldı.

#### **3.1.1 Çalışma Grubu Dahil Edilme Kriterleri**

1. Pediatrik yaş aralığında olması (0-18 yaş),
2. Talasemi major veya talasemi intermedia tanıları ile pediatrik hematoloji ve pediatrik kardiyoloji takibi olması,
3. Eritrosit transfüzyonu alıyor olması,
4. Dosyasında EKG sinin bulunması.

#### **3.1.2 Çalışma Grubu Dışlama Kriterleri**

1. Talasemi major ve talasemi intermedia dışında; kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar veya nörolojik hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi vb.),
2. Konjenital kalp hastalığı ya da kardiyak aritmi olması.

#### **3.1.3 Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri**

1. Pediatrik yaş aralığında olması (0-18 yaş),
2. Çocuk kardiyoloji polikliniğinde daha önce muayene olmuş olması,
3. Dosyasında EKG sinin bulunması.

#### **3.1.4 Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri**

1. Kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar veya nörolojik hastalık hastalığının olması, (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi vb.)
2. Konjenital kalp hastalığı ya da kardiyak aritmi olması,

3. EKG sinin çekildiği dönemde herhangi bir akut hastalığının olması.

### **3.2 İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada elde edilen veriler “The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versiyon 17” paket programı ile analiz edilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken Bağımsız t Testi’nden (Independent t Testi) yararlanılmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken Pearson Korelasyon Katsayısı’ndan yararlanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup;  $p < 0,05$  olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu,  $p > 0,05$  olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup;  $p < 0,05$  olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu,  $p > 0,05$  olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

### **3.3 Etik Kurul**

Bu tez alışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 19.01.2018 tarih ve 2018/1163 sayılı kararı ile onaylandı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniğine 2000 ile 2017 yılları arasında başvurmuş olan ve eritrosit süspansiyonu alan 80 talasemi major ve talasemi intermedia hastası dahil edildi. Retrospektif arşiv taraması şeklinde bir çalışma oldu. Kontrol grubu olarak da 80 sağlıklı çocuk EKG si incelendi.

### 4.1 Genel Özellikler

Bu çalışmaya 80 hasta ve 80 kontrol grubu dahil edildi. Çalışma grubunun 33'ü erkek (%41,25), 47'si kız (%58,75) idi. Kontrol grubunun ise 35'i erkek (%43,75), 45'i kız (%56,25) idi. Erkeklerin % 51,5 i kontrol grubunda, %48,5 i çalışma grubunda idi. Kızların ise %48,9 u kontrol grubunda, %51,1 i çalışma grubunda idi. Çalışma grubunun yaş ortalaması  $9,91 \pm 4,09$  idi. Kontrol grubu yaş ortalaması ise  $9,21 \pm 4$  idi.

## 4.2 Talasemi Hasta Grubu ve Normal EKG Kontrol Grubu'nun Karşılaştırılması ve Sonuçlar

Tablo 1. “Normal EKG Kontrol Grubu” ve “Talasemi Hasta” grubunun ilgili değişkenler açısından karşılaştırılması

	Normal EKG Kontrol Grubu (n=80)	Talasemi Hasta Grubu (n=80)	P
YAŞ	9,21±4	9,91±4,09	0,275
RATE	95,78±17,09	98,6±19	0,324
TP/TE-DII	48,6±9,05	61,9±14,61	<0,01
TP/TE-V5	50,75±8,31	62,45±13,89	<0,01
QTC-DII	373,12±23,35	394,03±35,64	<0,01
QTC-V5	375,05±23,4	395,69±37,16	<0,01
TPTE/QTC-DII	0,13±0,02	0,16±0,03	<0,01
TPTE/QTC-V5	0,14±0,02	0,16±0,03	<0,01

“Normal EKG Kontrol” ve “Talasemi Hasta” grupları arasında “YAŞ” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

“Normal EKG Kontrol” ve “Talasemi Hasta” grupları arasında “RATE” (KALP HIZI) değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

“Normal EKG Kontrol” ve “Talasemi Hasta” grupları arasında “TP/TE-DII” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ). “Normal EKG Kontrol” grubuna ait ortalama “TP/TE-DII” değeri (48,6), “Talasemi Hasta” grubuna ait ortalama “TP/TE-DII” değerinden (61,9) anlamlı derecede düşüktür.

“Normal EKG Kontrol” ve “Talasemi Hasta” grupları arasında “TP/TE-V5” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ). “Normal EKG Kontrol” grubuna ait ortalama “TP/TE-V5” değeri (50,75), “Talasemi Hasta” grubuna ait ortalama “TP/TE-V5” değerinden (62,45) anlamlı derecede düşüktür.

“Normal EKG Kontrol” ve “Talasemi Hasta” grupları arasında “QTC-DII” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ). “Normal EKG Kontrol” grubuna ait ortalama “QTC-DII” değeri (373,12), “Talasemi Hasta” grubuna ait ortalama “QTC-DII” değerinden (394,03) anlamlı derecede düşüktür.

“Normal EKG Kontrol” ve “Talasemi Hasta” grupları arasında “QTC-V5” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ). “Normal EKG Kontrol” grubuna ait ortalama “QTC-V5” değeri (375,05), “Talasemi Hasta” grubuna ait ortalama “QTC-V5” değerinden (395,69) anlamlı derecede düşüktür.

“Normal EKG Kontrol” ve “Talasemi Hasta” grupları arasında “TPTE/QTC-DII” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ). “Normal EKG Kontrol” grubuna ait ortalama “TPTE/QTC-DII” değeri (0,13), “Talasemi Hasta” grubuna ait ortalama “TPTE/QTC-DII” değerinden (0,16) anlamlı derecede düşüktür.

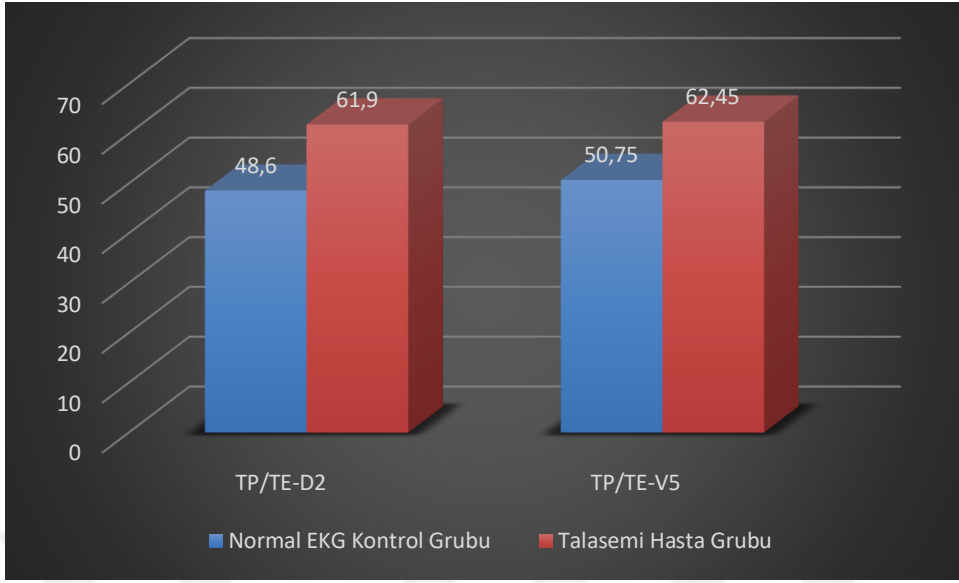
“Normal EKG Kontrol” ve “Talasemi Hasta” grupları arasında “TPTE/QTC-V5” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ). “Normal EKG Kontrol” grubuna ait ortalama “TPTE/QTC-V5” değeri (0,14), “Talasemi Hasta” grubuna ait ortalama “TPTE/QTC-V5” değerinden (0,16) anlamlı derecede düşüktür.

**Tablo 2. Cinsiyet ve Normal EKG Kontrol – Talasemi Hasta grupları arasındaki ilişkiye ait ki-kare testi**

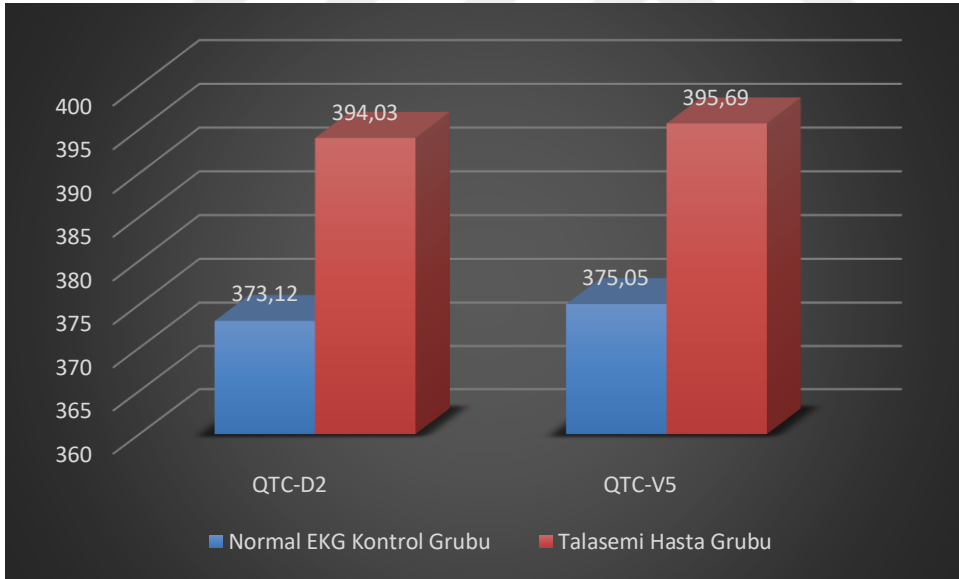
Cinsiyet	GRUP			Toplam	Ki-Kare	p
		Normal EKG Kontrol Grubu	Talasemi Hasta Grubu			
Erkek	n	35	33	68	0,102	0,749
	% Satır	51,5%	48,5%	100,0%		
Kız	n	45	47	92		
	% Satır	48,9%	51,1%	100,0%		

Katılımcıların cinsiyetleri ile normal ekg kontrol ve talasemi hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

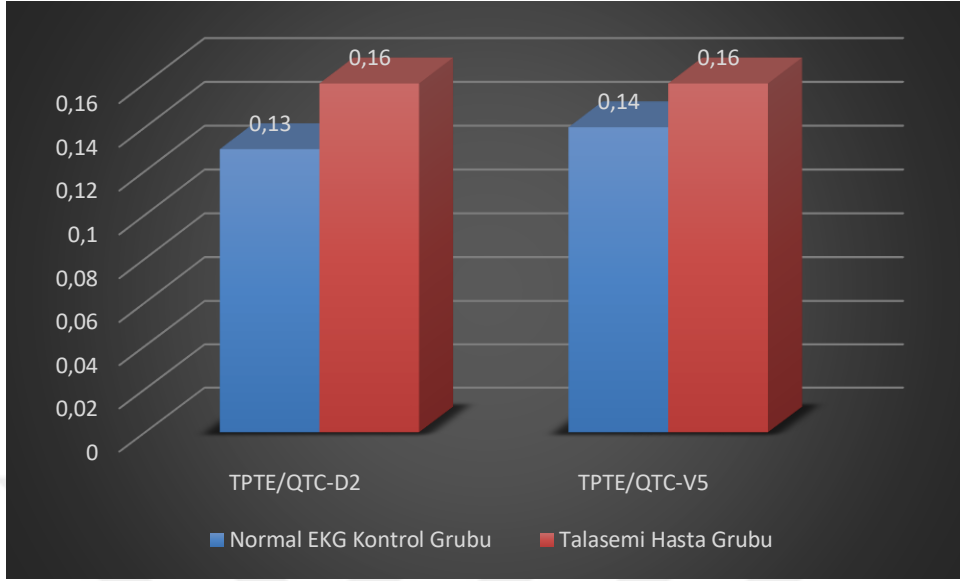
**Grafik 1. Gruplara göre ortalama “TP/TE-DII” ve “TP/TE-V5” değerleri**



**Grafik 2. Gruplara göre ortalama “QTC-DII” ve “QTC-V5” değerleri**



**Grafik 3. Gruplara göre ortalama “TPTE/QTC-DII” ve “TPTE/QTC-V5” değerleri**



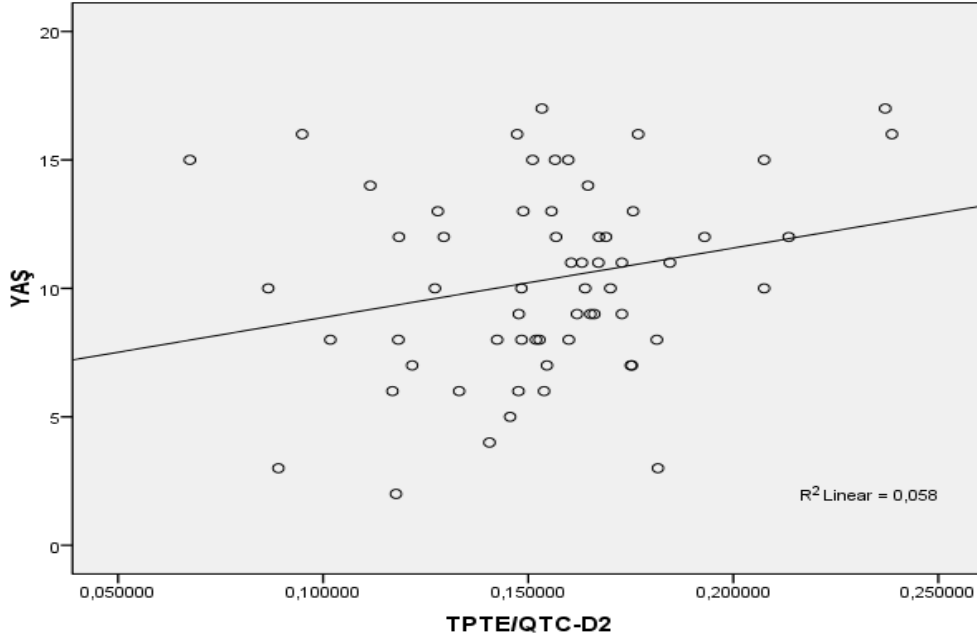
#### 4.3 TPTE/QTC ile Değişkenlerin Korelasyonlarının Sonuçları

**Tablo 3. “TPTE/QTC-DII” değişkeni ile “YAŞ”, “HB”, “FERRİTİN”, “KALP-T2” ve “KC-T2” değişkenleri arasındaki korelasyon testi sonuçları**

		YAŞ	HB	FERRİTİN	KALP-T2	KC-T2
TPTE/QTC-DII	r	,241	-,116	-,044	-,091	-,103
	p	,062	,372	,734	,483	,428

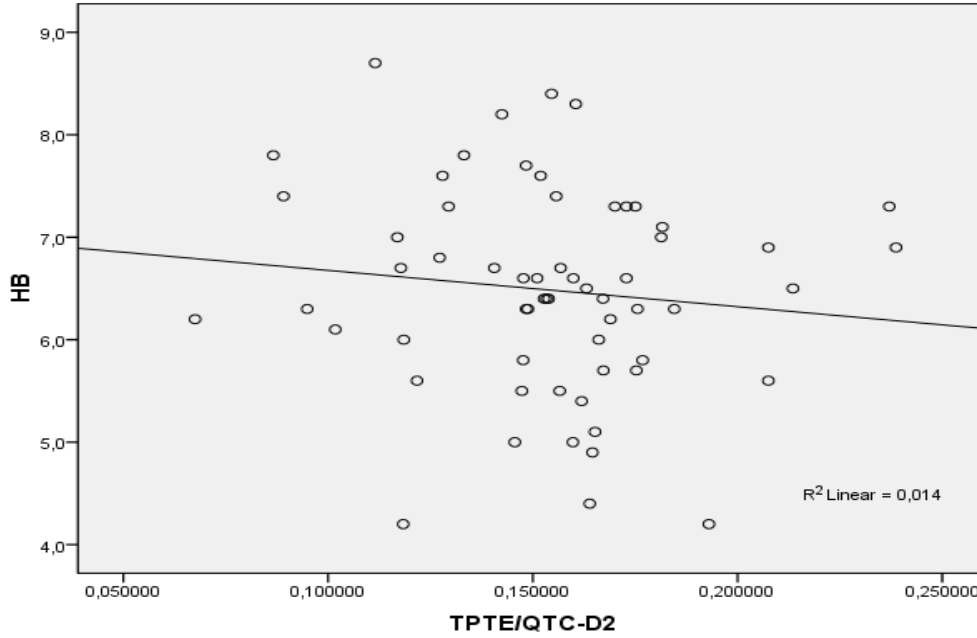
TPTE/QTC-DII değişkeni ile “YAŞ” değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Grafik 4. TPTE/QTC-DII ile YAŞ arasındaki korelasyon grafiği**



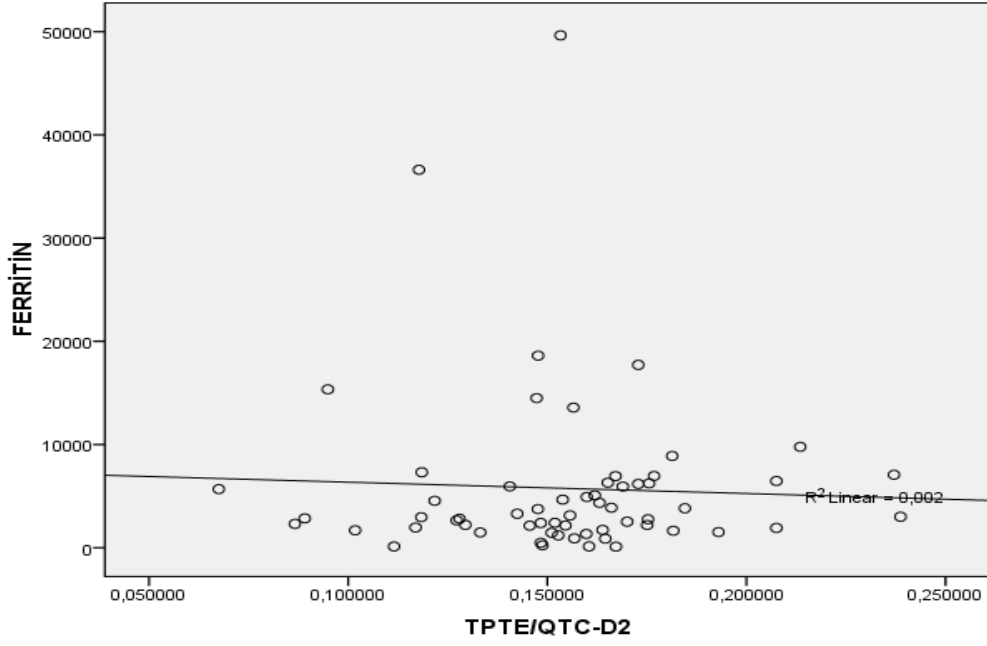
TPTE/QTC-DII değişkeni ile “HB” değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Grafik 5. TPTE/QTC-DII ile HB arasındaki korelasyon grafiği**



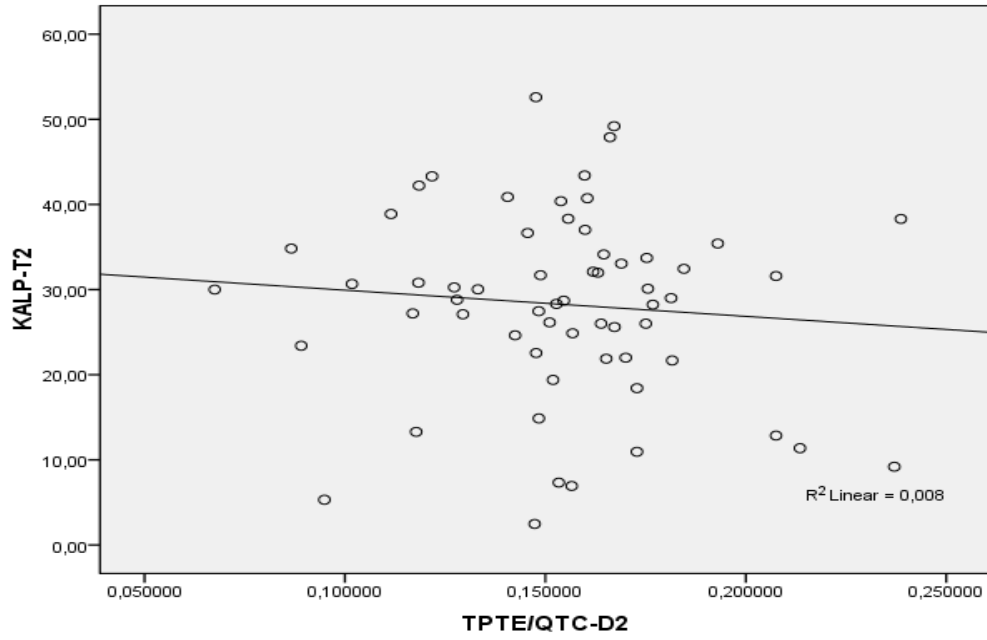
TPTE/QTC-DII değişkeni ile “FERRİTİN” değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Grafik 6. TPTE/QTC-DII ile FERRİTİN arasındaki korelasyon grafiği**



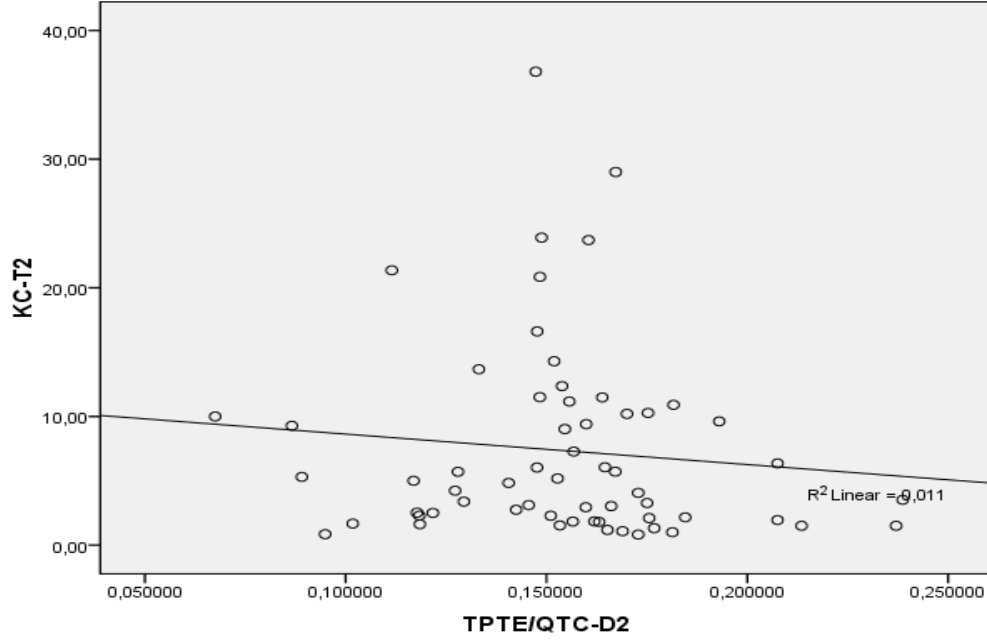
TPTE/QTC-DII değişkeni ile “KALP-T2” değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

**Grafik 7. TPTE/QTC-DII ile KALP-T2 arasındaki korelasyon grafiği**



TPTE/QTC-DII değişkeni ile “KC-T2” değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Grafik 8. TPTE/QTC-DII ile KC-T2 arasındaki korelasyon grafiği**

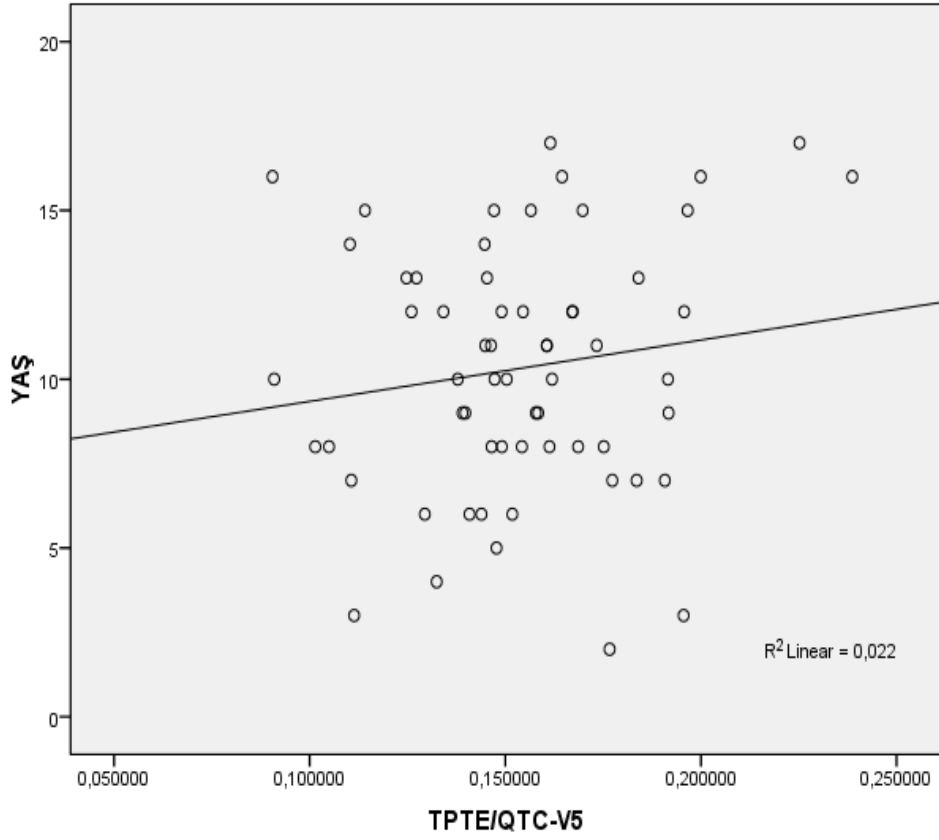


**Tablo 4. “TPTE/QTC-V5” değişkeni ile “YAŞ”, “HB”, “FERRİTİN”, “KALP-T2” ve “KC-T2” değişkenleri arasındaki korelasyon testi sonuçları**

		YAŞ	HB	FERRİTİN	KALP-T2	KC-T2
TPTE/QTC-V5	r	,148	,058	,105	<b>-,259*</b>	,037
	p	,255	,660	,422	<b>,044</b>	,778

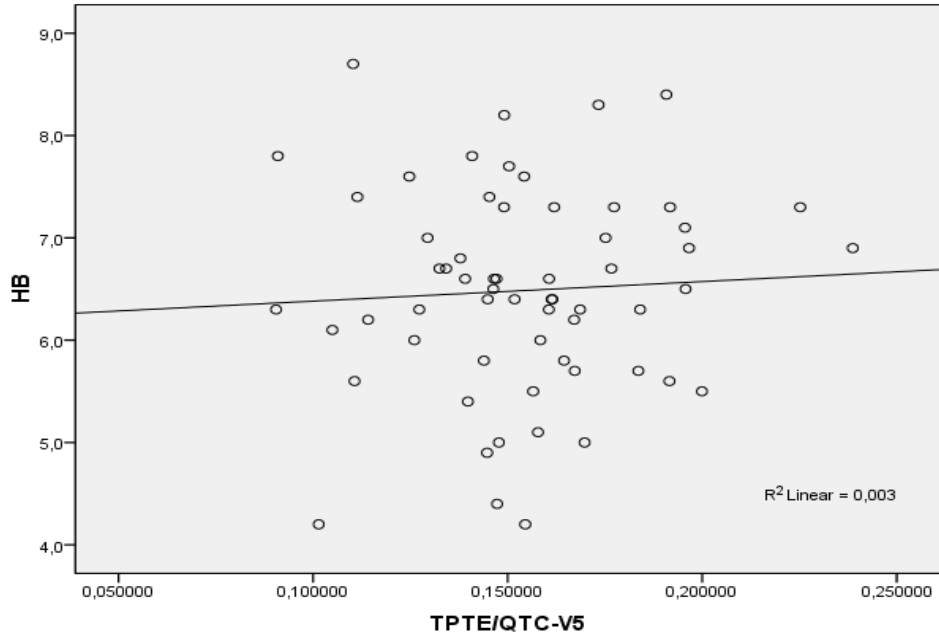
TPTE/QTC-V5 değişkeni ile “YAŞ” değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Grafik 9. TPTE/QTC-V5 ile YAŞ arasındaki korelasyon grafiği**



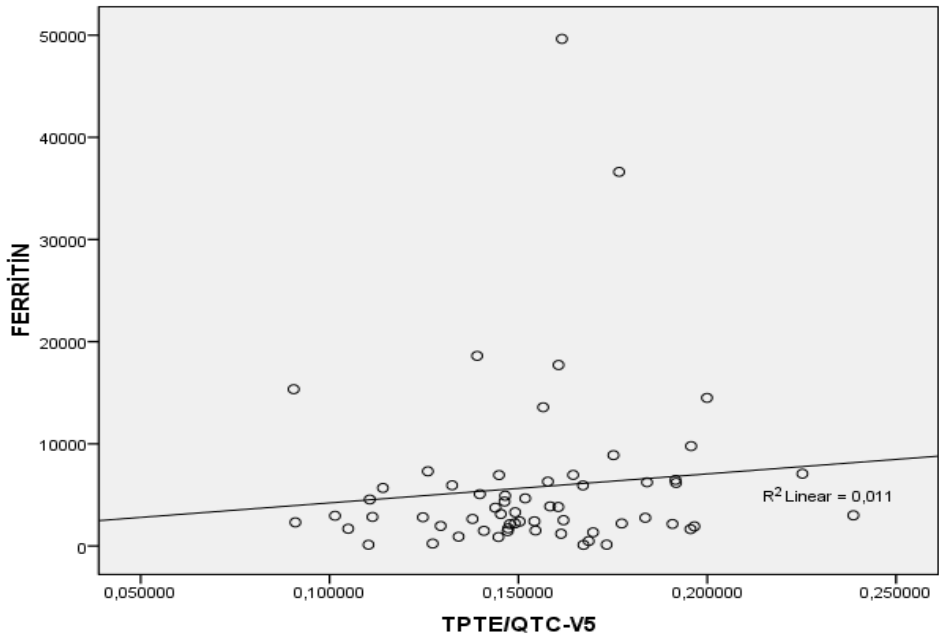
TPTE/QTC-V5 değişkeni ile “HB” değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ )

**Grafik 10. TPTE/QTC-V5 ile HB arasındaki korelasyon grafiği**



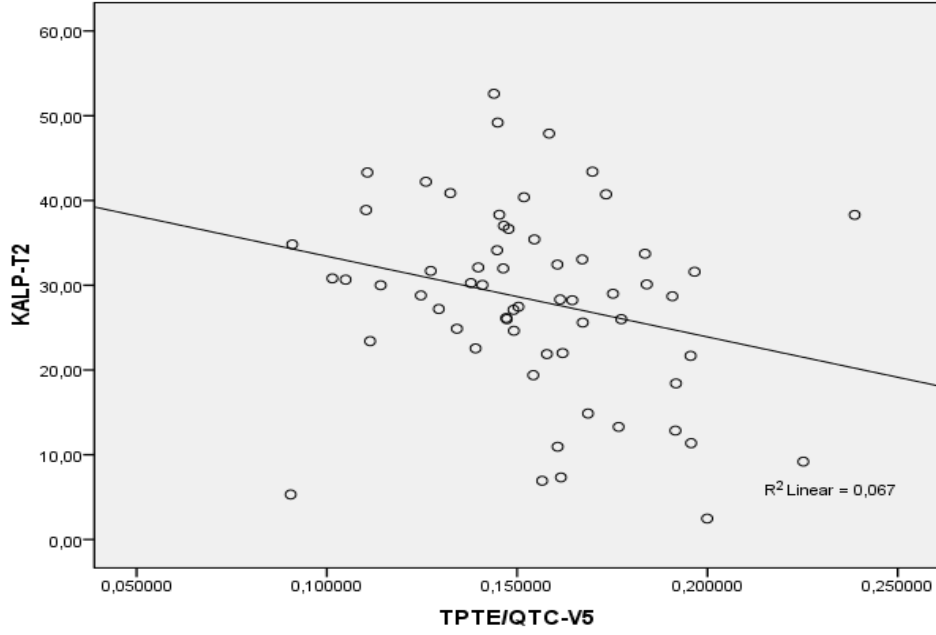
TPTE/QTC-V5 değişkeni ile "FERRİTİN" değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

**Grafik 11. TPTE/QTC-V5 ile FERRİTİN arasındaki korelasyon grafiği**



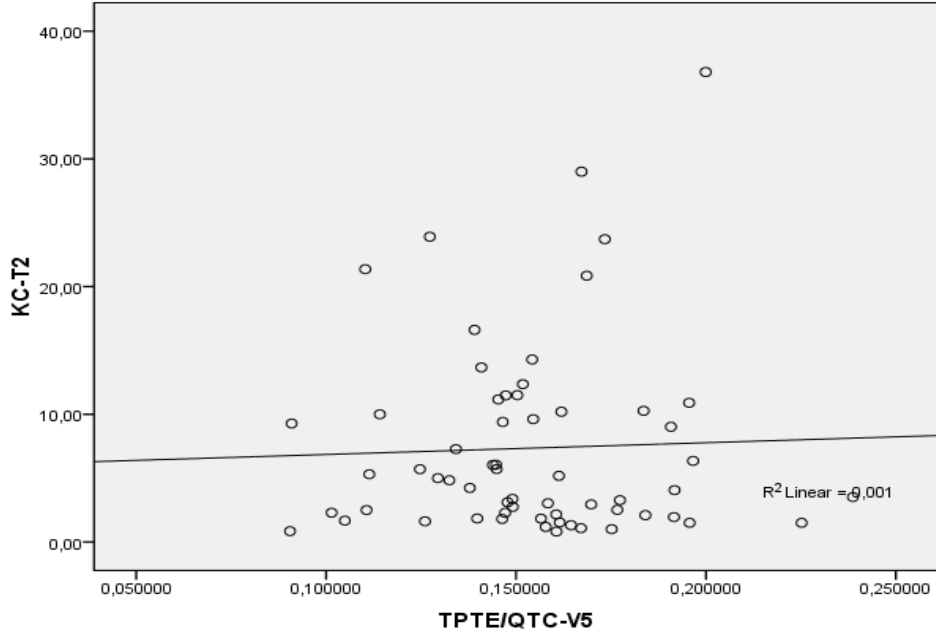
TPTE/QTC-V5 değişkeni ile "KALP-T2" değişkeni arasında negatif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r = -0,259$  ;  $p < 0,05$ ).

**Grafik 12. TPTE/QTC-V5 ile KALP-T2 arasındaki korelasyon grafiği**



TPTE/QTC-V5 değişkeni ile "KC-T2" değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

**Grafik 13. TPTE/QTC-V5 ile KC-T2 arasındaki korelasyon grafiği**



#### 4.4 Kalp T2\* MRI Karşılaştırma Sonuçları

**Tablo 5. “T2\*<20 msec” ve “T2\*≥20 msec” grupları arasında “YAŞ”, “TPTE/QTC-DII”, “TPTE/QTC-V5”, “HB”, “FERRİTİN” ve “KC-T2” değişkenleri açısından ortalama karşılaştırma sonuçları**

	T2*<20 msec n=12	T2*≥20 msec n=49	p
<b>YAŞ</b>	11,75±4,63	9,98±3,4	0,139
<b>TPTE/QTC-DII</b>	0,16±0,04	0,15±0,03	0,223
<b>TPTE/QTC-V5</b>	0,17±0,03	0,15±0,03	<b>0,015</b>
<b>HB</b>	6,47±0,7	6,49±1,07	0,944
<b>FERRİTİN</b>	14981,33±14417,76	3499,39±3043,27	<b>0,019</b>
<b>KC-T2</b>	7,38±11,2	7,35±6,51	0,993

“T2\*<20 msec” ve “T2\*≥20 msec” grupları arasında “YAŞ” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

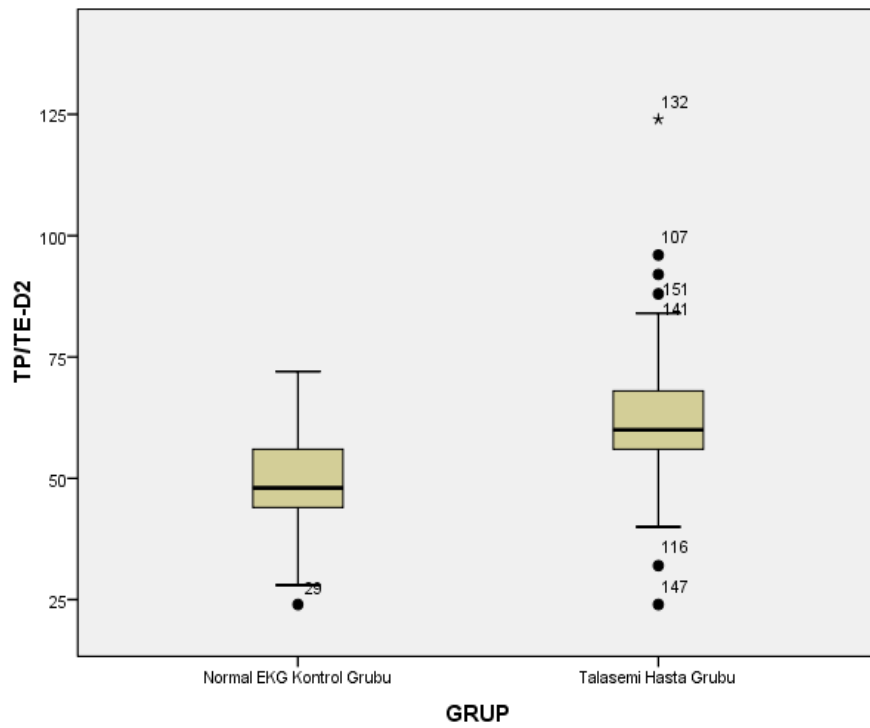
“T2\*<20 msec” ve “T2\*≥20 msec” grupları arasında “TPTE/QTC-DII” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

“T2\*<20 msec” ve “T2\*≥20 msec” grupları arasında “TPTE/QTC-V5” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). “T2\*<20 msec” grubuna ait ortalama “TPTE/QTC-V5” değeri (0,17), “T2\*≥20 msec” grubuna ait ortalama “TPTE/QTC-V5” değerinden (0,15) anlamlı derecede yüksektir.

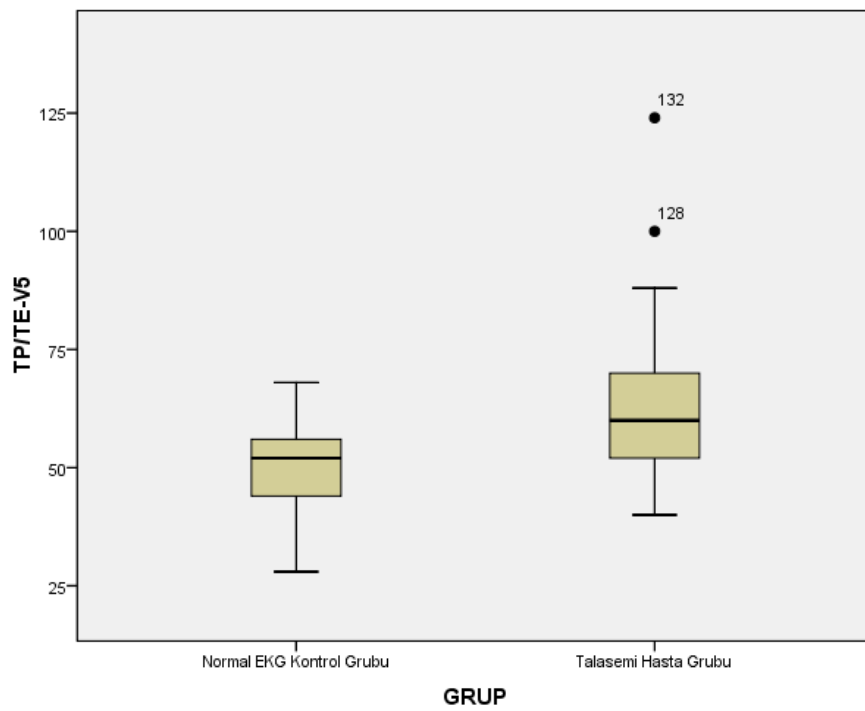
“T2\*<20 msec” ve “T2\*≥20 msec” grupları arasında “HB” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

“T2\*<20 msec” ve “T2\*≥20 msec” grupları arasında “FERRİTİN” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). “T2\*<20 msec” grubuna ait ortalama “FERRİTİN” değeri (14981,33), “T2\*≥20 msec” grubuna ait ortalama “FERRİTİN” değerinden (3499,39) anlamlı derecede yüksektir.

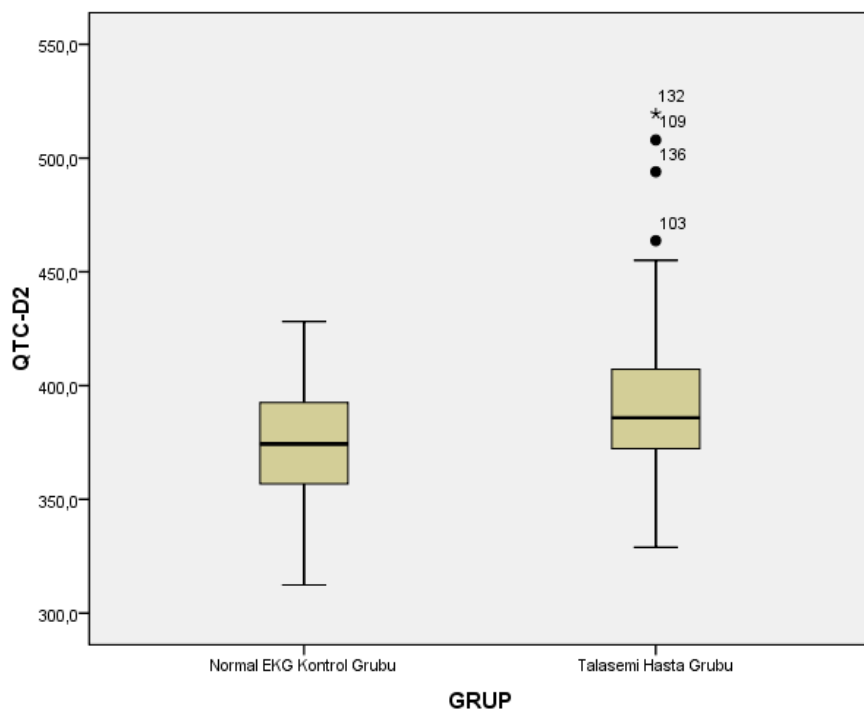
**Grafik 14. TP/TE-DII Boxplot**



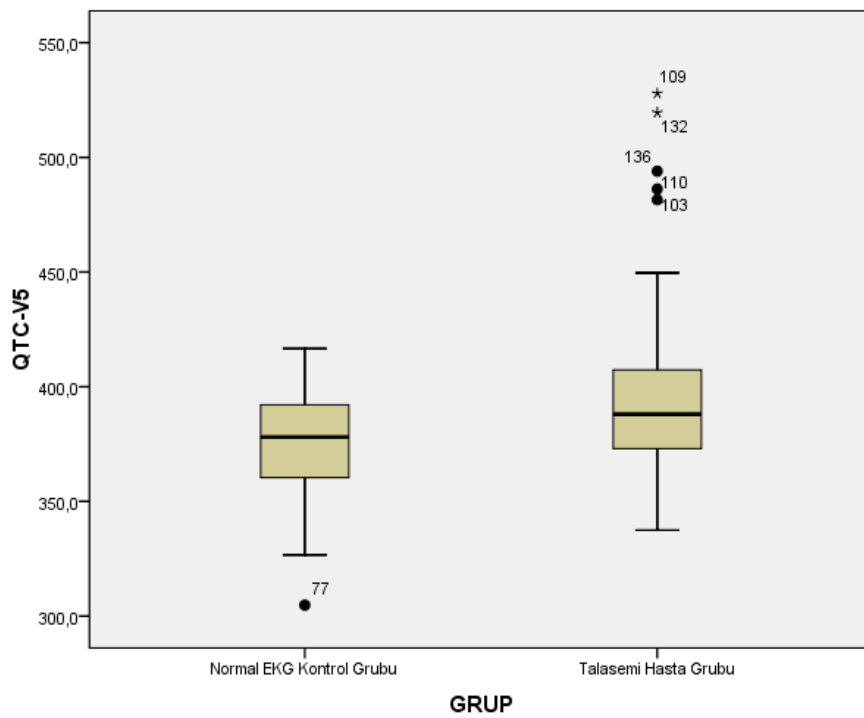
**Grafik 15. TP/TE-V5 Boxplot**



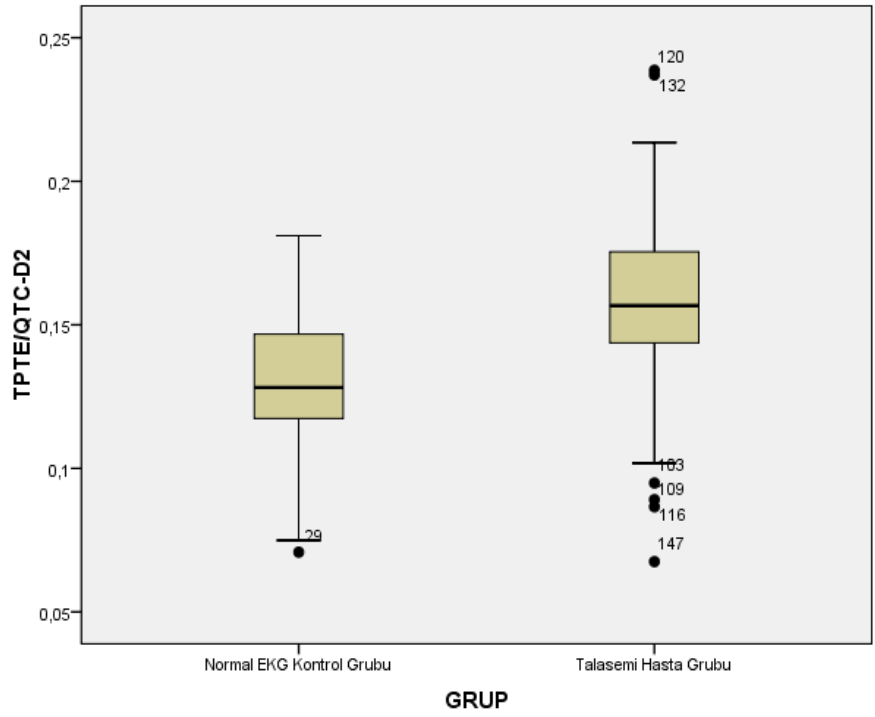
**Grafik 16. QTC-DII Boxplot**



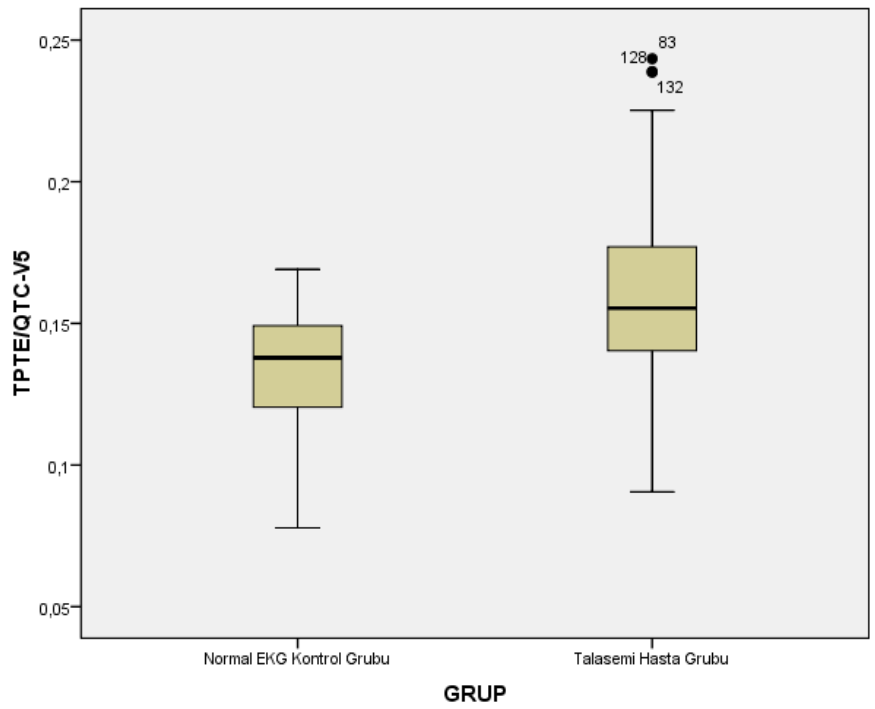
**Grafik 17. QTC-V5 Boxplot**



**Grafik 18. TPTE/QTC-DII Boxplot**



**Grafik 19. TPTE/QTC-V5 Boxplot**



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniğine 2000 ile 2017 yılları arasında başvurmuş olan ve eritrosit süspansiyonu alan 80 talasemi major ve talasemi intermedia hastası dahil edildi. Arşiv taraması şeklinde bir çalışma oldu. Kontrol grubu olarak da 80 sağlıklı çocuk EKG si incelendi. Hasta grubu ve kontrol grubu EKG leri tarayıcı ile taranıp bilgisayar ortamına aktarıldı. Uygun programlar ile kalp hızı, QT, QTC, T peak-to-end interval ölçümleri yapıldı. Ölçümler DII ve V5 derivasyonlarında yapıldı. Elde edilen veriler karşılaştırıldı.

Bu çalışmada; T Peak-to-End Interval'in, eritrosit süspansiyonu tedavisi alan talasemi major ve talasemi intermedia hastalarında kardiyak etkilenimi gösteren bir belirteç olabileceğini göstermek, MRG ve EKO gibi tetkiklerin sayısını azaltmak, sadece kısıtlı sayıda biyokimyasal parametreleri ve EKG yi kullanarak etkili hasta takibi yapabilmek, iş gücü kaybını azaltıp maliyet etkin takip ve tedavi vermek amaçlanmıştır.

Aşırı demir yükü kardiyomyopatisi insidansı BTM'de % 11,4 ile % 15,1 arasında değişmektedir (Borgna-Pignatti ve ark 1998, Li ve ark 2002). Genellikle 20 g demir birikimi ile başlar (Walker 2002). Erken evrede hastalar genellikle asemptomatiktir. Restriktif kardiyomyopati, genellikle dilate kardiyomyopatiden önce gelişir (Engle ve ark 1964). Kalp yetmezliği meydana geldiğinde tedavi edilmezse, sağkalım genellikle üç aydan daha kısadır (Cohen ve ark 2004). Otopsi incelemelerinde geç evre aşırı demir yükü kardiyomyopatisinden ölen hastalarda dilate kardiyomegali saptanmıştır ( Engle ve ark 1964). Sistolik disfonksiyon geç evrede belirginleşmekle birlikte, hastalığın erken evresinde kontraktıl fonksiyonların azaldığı gösterilmiştir (,Anderson ve ark 2001, Ferrara ve ark 2004). Sol kalp yetmezliği klinik olarak sağ kalp yetmezliğinden daha yaygındır (Kremastinos ve ark 2001). Ancak, asemptomatik BTM hastalarında sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun daha erken geliştiği gösterilmiştir ( Hahalis ve ark 2001, De Chiara ve ark 2005). Bizim yaptığımız çalışmada ise; EKG parametrelerini kontrol grubuyla daha sağlıklı bir şekilde karşılaştırabilmek için, kalp fonksiyonları normal sınırlarda olan talasemi major ve intermedia hastaları seçilmiştir.

Konjestif kalp yetmezliğine ek olarak, bu hasta grubundaki diğer bir önemli ölüm nedeni, kalp yetmezliği ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabilen ve ani kalp ölümüne yol açan kardiyak taşiaritmidir (Kremastinos ve ark 2001). Kremastinos ve ark (2001), sol ventrikül yetersizliği olan BTM hastalarında ani ölüm insidansının yaklaşık % 11,6 olduğunu ve toplam

kalp ölümlerinin yaklaşık % 18,5'ini oluşturduğunu bildirdi. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı bir EKG karşılaştırması yapabilmek için kardiyak aritmisi olmayan hastalar seçilmiştir.

Mekanik işlev bozukluğuna benzer şekilde, elektrofizyolojik işlev bozukluğu hastalığın evresine göre değişir. Bradikardi, ST-T değişiklikleri, nadir görülen erken atriyal veya ventriküler kasılmalar, birinci derece atriyoventriküler blok ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları dahil olmak üzere erken evrede bulgular genellikle tesadüfidir (Kaye ve ark 1978, Veglio ve ark 1998). Geç evrede, sık erken atriyal veya ventriküler kasılmalar, kısa supraventriküler taşikardi, atriyal flutter ve fibrilasyonun kısa dönemleri, ventriküler taşikardi ve ikinci derece veya tam kalp bloğu (intraventriküler blok dahil) gösterilmiştir ( Engle ve ark 1964, Kaye ve ark 1978, Kremastinos ve ark 2001). Bu geç elektrokardiyogram (EKG) değişimleri arasında en sık görülen erken ventriküler atım bulunurken, sürekli ventriküler taşikardi baskın olarak kardiyak ölümle ilişkilidir (Kremastinos ve ark 2001). Miyokarddaki demir birikiminin; iletim sisteminin kendisinden ziyade, aritmi ve iletim bozukluğu ile daha fazla ilişkili olduğu görülmektedir (Buja ve ark 1971, Schellhammer ve ark 1967). Supraventriküler aritmi hastalarının sinoatriyal düğümde değil atriyumda geniş demir birikimi olduğu gösterilmiştir (Buja ve ark 1971). Bizim çalışmamızda ise, semptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu ve aritmi gelişmiş hastaları çalışmaya dahil etmedik. Çünkü amacımız; demir birikimine bağlı patolojileri, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve aritmi gelişmeden ortaya koymaktı.

Şelasyon tedavisi, aşırı demir yükü kardiyomyopatisini önlemenin etkili bir yolu olduğu için, kardiyak demir durumunu doğru şekilde değerlendirebilen ve kalp komplikasyonlarının gelişimini öngörebilecek yöntemler ve / veya belirteçler gereklidir (Suarez ve ark 1998, Anderson ve ark 2001, Kremastinos ve ark 2001, Vogel ve ark 2003, Aessopos ve ark 2004, Berdoukas ve ark 2005, De Chiara ve ark 2005). Hem doğrudan hem de dolaylı birçok yöntem ve parametre araştırılmıştır. Bazılarının yeniden üretilemez olduğu, bazıları tartışmalı fakat hala kullanılmakta olduğu kanıtlanmış, bazıları ise araştırmaya girmiştir veya araştırma çalışmaları için kullanılmaktadır.

Kardiyak disfonksiyon ve / veya kardiyak demir durumunun doğru değerlendirmeleri günümüzde görüntüleme tekniklerine dayanmaktadır. Yeni bir araç olan T2 yıldız manyetik rezonansın (MR-T2 \*), kardiyak demir durumunu doğru değerlendirdiği ve erken bir global ventriküler fonksiyon bozukluğunu tespit ettiği gösterilmiştir (Anderson ve ark 2001). Bizim

çalışmamızdaki hastaların % 76 sının kardiyak T2\* MRI ı mevcuttu ve bu hastaların %19 unda kardiyak demir birikimine bağlı patolojik T2\* MRI sonucu elde edildi.

Serum demir belirteçleri arasında, serum ferritin en sık vücut demir deposunun dolaylı bir tahmini olarak kullanılır. Ancak, yalnızca ferritine güvenmek yanlış bir değerlendirmeye neden olabilir (Olivieri ve ark 1997). Talaseminin sık görülen komplikasyonları olan, hepatit C virüsünün enflamasyon, enfeksiyon ve kronik karaciğer hastalığı gibi bazı durumları serum ferritinin yükselmesine neden olabilir (Lee ve ark 2004). Kardiyak komplikasyonlar incelendiğinde, serum ferritin konsantrasyonlarının kardiyak fonksiyon bozukluğunun tüm aşamalarıyla (diyastolik, sistolik ve belirgin kalp yetmezliği) zayıf bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Aessopos ve ark 2004). Transferrine bağlı olmayan demir (NTBI), serum demir belirteçleri arasında en iyi parametre gibi görünmektedir. Ancak şu anda, yalnızca araştırma çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. NTBI'nın belirlenmesinde kullanılan çeşitli yöntemler ve protokoller önerilmiştir, ancak fikir birliği oluşturulmamıştır (Jakeman ve ark 2001, Grosse ve ark 2005). Bizim çalışmamızda ise; patolojik olan ve olmayan kardiyak T2\* MRI lar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmıştır. Patolojik kardiyak T2\* MRI (T2\*MRI< 20 ms) grubunda ferritin değerleri belirgin bir şekilde yüksektir.

Hepatik demir konsantrasyonu, BTM hastalarında vücut demir yükünü değerlendirmenin en kantitatif yolunu sağlar (Pippard 1989). Bununla birlikte, hepatic demir konsantrasyonu ile kardiyak demir durumu veya kardiyak disfonksiyon arasında ilişki bulunamamıştır (Parkes ve ark 1993, Anderson ve ark 2001, Berdoukas ve ark 2005). Bizim çalışmamızda da kardiyak demir birikimi ve karaciğer demir birikimi arasında, MRI T2\* değerlerine göre anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Doğrudan bir tahmin olmasına rağmen, endomiyokardiyal biyopsi, muhtemelen demir birikimi paterni ve büyük örnekleme varyasyonu nedeniyle kardiyak demir durumu ve fonksiyonu ile korele olmamıştır (Fitchett ve ark 1980). Demir, genellikle subepikardiyal tabakadaki subendokardiyal tabakaya doğru çökler ve çoğunlukla yamalı dağılmıştır (Buja ve ark 1971, Bartfay ve ark 1999). Miyokarda (özellikle interventriküler septum ve ventriküler serbest duvar) iletim sisteminden daha sık birikme eğilimindedir. Ayrıca, klinik olarak, antemortem aritmi ve iletim bozukluğu, iletim sistemindeki demir yoğunluğu ile bir korelasyon göstermemiştir (Schellhammer ve ark 1967). BTM hastalarında antioksidan düzeyleri (özellikle demir toksisitesinden oksidatif stresle mücadele eden E vitamini gibi) diğer değerlendirmelerde aşırı demir yükü kardiomyopatisinin göstergesi olarak öne sürülmüştür (De Luca ve ark 1999).

Aritmiler de dahil olmak üzere kardiyak komplikasyonlar transfüzyona bağımlı BTM hastalarında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir (Zurlo ve ark 1989). Kronik aşırı demir yüklenmesi olan hastalarda ventriküler aritmi ve kalp yetmezliği ile kendini gösteren bir kardiyomiyopati gelişebilir (Murphy ve ark 2010). Transfüzyon alan BTM hastalarında kardiyak aritmilerin erken saptanması morbidite ve mortalitenin azalması için gereklidir. Demir toksisitesi şu mekanizmalara bağlanmıştır: Aşırı hücre içi demir, kalbin elektriksel fonksiyonuna etki eder (Schellhammer ve ark 1967). Serbest radikallerin oluşumuna sebep olur (Bartfay ve ark 2000). Sodyum kanallarının seçici işlev bozukluğuna neden olur (Kuryshv ve ark 1999). Ayrıca, aşırı demir yükü apoptoz ve fibrozise neden olabilir (Kyriacou ve ark 2000).

Konvansiyonel QT parametrelerinin değerlendirilmesi daha önce BTM hastalarında yapıldı. Bu çalışmaların sonuçları çelişkili idi. Bazıları BTM hastalarında, kontrollere kıyasla uzamış QT, QTc, QTd ve cQTd buldu (Kocharian ve ark 2003, Russo ve ark 2011). Aksine, BTM hastaları ve kontrol grubu arasında konvansiyonel QT ve dağılım parametreleri arasında istatistiksel fark bulunmayan iki tartışmalı çalışma vardır (Magri ve ark 2007, Garadah ve ark 2010). Bizim çalışmamızda ise BTM'li hastalarda QTc istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzamıştır.

QT parametreleri ve serum ferritin düzeyi ile ölçülen aşırı demir yükü arasındaki ilişki daha önce incelenmiştir. Ulger ve ark (2006) BTM hastalarında QT parametreleri (QT, QTc, QTd ve cQTd) ile hem serum ferritin düzeyi hem de karaciğer demir konsantrasyonu arasında bir ilişki bulamadılar. Magri ve ark (2007) kardiyak T2\* MRG'nin QT değişkenlik indeksi ile anlamlı şekilde korele olduğunu ancak QTc ile korele olmadığını gösterdi. Ayrıca Kayrak ve ark (2012), geleneksel QT ölçümlerinin hiçbirinin kardiyak T2\* MRG ile korele olmadığını buldular. QT değişkenlik endeksinin ölçümü çok karmaşıktır ve daha fazla zaman kaydı, ek yazılım programı ve karmaşık formül gerektirir. Bu nedenle, QT değişkenlik parametrelerinin klinik uygulaması sınırlıdır (Kayrak ve ark 2012).

Transmiyokard repolarizasyonu ile ilgili olarak, miyokarda üç katman vardır: Endokardiyal, M hücresi ve epikardiyal katman. Miyokard katmanları, malign aritmilere neden olan tekrar giriş için sübstratlar haline gelen, transmiyokardiyal homojen olmayan durumlar yaratan farklı repolarizasyon evrelerindedir (Tun ve ark 1999). Bu homojen olmayan transmiyokardiyal EKG parametreleri Tp-Te, (Tp - Te) d ve (Tp - Te) / QT oranıdır (Kayrak ve ark 2012). Bu nedenle miyokardiyal aşırı demir yükünün

transmyokardiyal nonhomojenlik oluşturmasına katkıda bulunabileceğini ve bu EKG parametrelerinin aşırı demir y¼k¼ ve repolarizasyon parametreleri arasındaki ilişkiyi geleneksel QT parametrelerine g¼re daha iyi g¼sterebileceđini d¼ř¼n¼yoruz. Ancak, Tp-Te'deki veriler BTM hastalarında çok azdır. Sadece Kocharian ve ark (2003) BTM olan hastalarda uzamış Tp - Te ve  $(Tp - Te)$  d g¼stermiřtir. Fakat onlar Tp-Te/QT oranını araştırmadılar.

Kayrak ve ark (2012), konvansiyonel QT parametrelerinin aksine, transmyokardiyal repolarizasyon parametreleri ile hem ferritin d¼zeyleri hem de kardiyak demir y¼k¼ arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapmışlardır. İlk defa, transmyokardiyal repolarizasyon parametrelerinin kardiyak T2 değerleri ile ilişkisini araştırmışlardır. alışmalarında,  $T2^* < 20$  msn ve  $T2^* \geq 20$  msn hastalarında transmyokardiyal repolarizasyon parametrelerinde bir fark bulamamışlardır. Ek olarak, transmyokardiyal repolarizasyon parametreleri ile kardiyak T2\* değerleri arasında doğrusal bir ilişki bulamamışlardır. Bu sonuçlar, aşırı demir y¼klenmesinin bir nedeni olarak fibrozun demirin kendisinden daha zararlı olabileceği teorisini desteklemektedir. Sadece demir, aritmiye neden olmak için yeterli değildir ve diğer eşlik eden koşullar aritmilere katkıda bulunabilir (Kayrak ve ark 2012). Bu durum insan dışı deneklerle g¼zlenmiřtir (Kaiser ve ark 2007, 2009). Ek olarak, kardiyak aritmiler hemokromatozisi olan hastalarda demir y¼k¼ ile ilişkili değerildir (Bulaj ve ark 2000). Kayrak ve ark (2012), asemptomatik BTM hastalarında repolarizasyon parametrelerinin bozulduğunu ve bunun kardiyak T2\* MRG değerleri ile ilişkisinin olmadığını g¼stermiřtir. Bizim alışmamızda ise V5 derivasyonunda Tp-Te/QTC oranı ile kardiyak T2\* MRI değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Fakat DII derivasyonunda bu iki değer arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Bu durum hasta sayısının kısıtlı olması sebebi ile ortaya çıkmış olabilir. Kardiyak T2\* MRI < 20 ms olan hasta sayısının yeterli olması halinde her iki derivasyonda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkabilir. Ayrıca DII derivasyonundaki T dalgası ¼l¼mlerinin g¼đ¼s derivasyonlarındaki kadar net yapılamaması, bu duruma sebep olmuş olabilir.

Ulusal ve uluslar arası literat¼rde pediatrik BTM li hastalarda yapılmış Tp-Te ve Tp-Te/QTC değerlerini inceleyen bir çalışma hen¼z yoktur. Bizim çalışmamız bu konuda bir ilk olmuştur. Çalışmamız sonucunda; eritrosit transf¼zyonu alan talasemi major ve talasemi intermedia hastalarında, demir birikimine bağlı kardiyak etkilenme bulgusu olarak Tp-Te ve Tp-Te/QTC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulduk.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmaya, talasemi major ve talasemi intermedia tanısıyla eritrosit süspansiyonu tedavisi alan 80 hastayı ve kontrol grubu olarak 80 sağlıklı çocuğu dahil ettik. Talasemi hasta grubundaki 80 hastanın 61 inin kardiyak T2\* MRI ı mevcuttu. Hasta grubu ile kontrol grubunun EKG lerini karşılaştırdık. Sonuçlarımız şu şekildeydi:

1. Çalışma grubunun 33'ü erkek (%41,25), 47'si kız (%58,75) idi. Kontrol grubunun ise 35'i erkek (%43.75), 45'i kız (%56.25) idi. Bu bakımdan çalışma grubu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı birbirine yakın idi ve istatistiksel anlamlı bir fark yok idi.

2. Çalışma grubunun yaş ortalaması  $9,91\pm 4,09$  idi. Kontrol grubu yaş ortalaması ise  $9,21\pm 4$  idi. Yaş değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,275$ ).

3. Çalışma grubunun kalp hızı (RATE) ortalaması  $98,6\pm 19$  idi. Kontrol grubunun kalp hızı ortalaması ise  $95,78\pm 17,09$  idi. Kalp hızı değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,324$ ).

4. Çalışma grubunda en küçük yaş 2, kontrol grubunda ise 3 idi.

5. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında DII ve V5 derivasyonlarında; EKG parametrelerinden T Peak-to-End intervali (TP/TE) açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,01$ ). Hasta grubunda belirgin TP/TE intervali uzaması görüldü. Bu durum, kardiyak demir birikimine bağlandı ve kardiyak ventrikül repolarizasyondaki gecikme olarak değerlendirildi.

6. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında DII ve V5 derivasyonlarında; EKG parametrelerinden QTC intervali açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,01$ ). Hasta grubunda belirgin QTC intervali uzaması görüldü. Bu durum hasta grubunda artmış ventriküler aritmi riski olarak değerlendirildi.

7. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında DII ve V5 derivasyonlarında; EKG parametrelerinden T Peak-to-End intervali (TP/TE)'nin QTC'ye oranı (TPTE/QTC) açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,01$ ). Hasta grubunda belirgin olarak TPTE/QTC oranının uzadığı görüldü. Bu durum, kardiyak demir birikimine bağlandı ve kardiyak ventrikül repolarizasyondaki gecikme olarak değerlendirildi.

8. Çalışma grubunda; EKG'deki DII ve V5 derivasyonlarında TPTE/QTC oranının hastaların yaşı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bulduk.

9. Çalışma grubunda; EKG'deki DII ve V5 derivasyonlarında TPTE/QTC oranının hastaların hemoglobin (HB) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bulduk.

10. Çalışma grubunda; EKG'deki DII ve V5 derivasyonlarında TPTE/QTC oranının hastaların ferritin değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bulduk.

11. Çalışma grubunda; EKG'deki DII ve V5 derivasyonlarında TPTE/QTC oranının hastaların karaciğer T2\* MRI (KC-T2) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bulduk.

12. Çalışma grubunda; EKG'deki DII derivasyonunda TPTE/QTC oranının hastaların kalp T2\* MRI (KALP-T2) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bulduk. Fakat hastaların EKG'lerindeki V5 derivasyonunda TPTE/QTC oranıyla KALP-T2 değerleri arasında negatif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk ( $r = -0,259$ ;  $p < 0,05$ ). Bu durumun sebebi olarak hasta sayısının yetersizliği gösterilebilir. Çünkü çalışma grubundaki 80 hastanın yalnızca 61'nin kardiyak T2\* MRI'ı vardı ve bu MRI lardan sadece 12'si patolojik idi ( $T2^* < 20$  ms). Çalışma grubunda yeteri kadar kardiyak T2\* MRI bulunsa idi DII derivasyonunda da istatistiksel anlamlı fark çıkabilirdi.

13. Çalışma grubundaki hastalar; kalp T2\* MRI değerleri  $< 20$  ms ve  $\geq 20$  ms olarak ikiye ayrılarak incelendi. İki alt grup arasında; yaş, HB ve KC-T2 değerlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ferritin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.  $T2^* < 20$  ms grubundaki ferritin değerleri,  $T2^* \geq 20$  ms grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p = 0,019$ ). İki alt grup EKGleri karşılaştırıldığında; DII derivasyonundaki TPTE/QTC oranları istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Fakat V5 derivasyonundaki TPTE/QTC oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ( $p = 0,015$ ). Bu farklılığın nedeni olarak; patolojik ( $T2^* < 20$  ms) kardiyak T2\* MRI sayısının 12 olması gösterilebilir. Daha fazla patolojik kardiyak T2\* MRI olsa idi her iki derivasyonda da istatistiksel anlamlı farklılık çıkabilirdi.

Sonuç olarak; EKG'deki TPTE/QTC oranı, bir belirteç olarak kalpte demir birikimini erken safhada gösterebilir.

## 7. KAYNAKLAR

- Adams JG 3rd, Coleman MB. Structural hemoglobin variants that produce the phenotype of thalassemia. *Semin Hematol* 1990; 27:229.
- Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol*. 2004;73:359–66. [PubMed]
- Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 2001; 97:3411.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171–9. [PubMed]
- Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: A prospective study using T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol*. 2004;127:348–55. [PubMed]
- Bartfay WJ, Bartfay E. Iron-overload cardiomyopathy: evidence for a free radical—mediated mechanism of injury and dysfunction in a murine model. *Biological Research for Nursing*. 2000;2(1):49–59. [PubMed]
- Bartfay WJ, Bartfay E. Iron-overload cardiomyopathy: Evidence for a free radical-mediated mechanism of injury and dysfunction in a murine model. *Biol Res Nurs*. 2000;2:49–59. [PubMed]
- Bartfay WJ, Butany J, Lehotay DC, et al. A biochemical, histochemical, and electron microscopic study on the effects of iron-loading on the hearts of mice. *Cardiovasc Pathol*. 1999;8:305–14. [PubMed]
- Bartfay WJ, Dawood F, Wen WH, et al. Cardiac function and cytotoxic aldehyde production in a murine model of chronic iron-overload. *Cardiovasc Res*. 1999;43:892–900. [PubMed]
- Basu S, Kumar A. Hair-on-end appearance in radiograph of skull and facial bones in a case of beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2009; 144:807.

- Berdoukas V, Dakin C, Freema A, Fraser I, Aessopos A, Bohane T. Lack of correlation between iron overload cardiac dysfunction and needle liver biopsy iron concentration. *Haematologica*. 2005;90:685–6. [PubMed]
- Bielinski BK, Darbyshire PJ, Mathers L, et al. Impact of disordered puberty on bone density in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2003; 120:353.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassaemia major. *Ann NY Acad Sci*. 1998;850:227–31. [PubMed]
- Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, et al. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol* 2004; 124:114.
- Breuer W, Ermers MJ, Pootrakul P, Abramov A, Hershko C, Cabantchik ZI. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assessing chelation therapy. *Blood*. 2001;97:792–8. [PubMed]
- Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med*. 1971;51:209–21. [PubMed]
- Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(21):1529–1535. [PubMed]
- Bunn HF, Forget BG. *Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects*, WB Saunders, Philadelphia 1986.
- Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111:467.
- Chan JC, Chim CS, Ooi CG, et al. Use of the oral chelator deferiprone in the treatment of iron overload in patients with Hb H disease. *Br J Haematol* 2006; 133:198.
- Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW. Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patients - radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol* 2000; 55:610.

- Chang YP, Littera R, Garau R, et al. The role of heterocellular hereditary persistence of fetal haemoglobin in beta(0)-thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2001; 114:899.
- Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood* 2003; 101:791.
- Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004:14–34. [PubMed]
- Crowe S, Bartfay WJ. Amlodipine decreases iron uptake and oxygen free radical production in the heart of chronically iron overloaded mice. *Biol Res Nurs*. 2002;3:189–97. [PubMed]
- Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, et al. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104:34.
- De Chiara B, Crivellaro W, Sara R, et al. Early detection of cardiac dysfunction in thalassemic patients by radionuclide angiography and heart rate variability analysis. *Eur J Haematol*. 2005;74:517–22.[PubMed]
- De Luca C, Filosa A, Grandinetti M, Maggio F, Lamba M, Passi S. Blood antioxidant status and urinary levels of catecholamine metabolites in beta-thalassemia. *Free Radic Res*. 1999;30:453–62.[PubMed]
- Detchaporn P, Kukongviriyapan U, Prawan A, et al. Altered vascular function, arterial stiffness, and antioxidant gene responses in pediatric thalassemia patients. *Pediatr Cardiol* 2012; 33:1054.
- Detterich J, Noetzli L, Dorey F, et al. Electrocardiographic consequences of cardiac iron overload in thalassemia major. *Am J Hematol* 2011.
- Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, et al. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111:902.
- Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Jaovisidha S, et al. Unrecognized vertebral fractures in adolescents and young adults with thalassemia syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35:212.

- Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation*. 1964;30:698–705. [PubMed]
- Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2006; 134:438.
- Ferrara M, Matarese SM, Borrelli B, et al. Cardiac involvement in beta-thalassemia major and beta-thalassemia intermedia. *Hemoglobin*. 2004;28:123–9. [PubMed]
- Ferrara M, Matarese SM, Francese M, et al. Effect of VDR polymorphisms on growth and bone mineral density in homozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2002; 117:436.
- Ferrara M, Matarese SM, Francese M, et al. Role of apolipoprotein E (APOE) polymorphism on left cardiac failure in homozygous beta thalassaemic patients. *Br J Haematol* 2001; 114:959.
- Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA, et al. Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: A catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Res*. 1980;14:719–24. [PubMed]
- Forget BG, Pearson HA. Hemoglobin synthesis and the thalassemias. In: *Blood: Principles and Practice of Hematology*, Handin RI, Lux SE, Stoesel TP (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 1995. p.1525.
- Forget BG. Thalassemia syndromes. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2000. p.485.
- Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol* 2006; 135:574.
- Garadah TS, Kassab S, Mahdi N, Abu-Taleb A, Jamsheer A. QTc interval and QT dispersion in patients with thalassemia major: electrocardiographic (EKG) and echocardiographic evaluation. *Clinical Medicine Insights*. 2010;4:31–37. [PMC free article] [PubMed]
- Grosse R, Lund U, Caruso V, et al. Non-transferrin-bound iron during blood transfusion cycles in beta-thalassemia major. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1054:429–32. [PubMed]

- Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2008, 9:515–525.
- Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005; 118:957.
- Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, et al. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J* 2002; 23:147.
- Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, et al. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: Echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J*. 2001;141:428–34. [PubMed]
- Haidar R, Mhaidli H, Musallam KM, Taher AT. The spine in  $\beta$ -thalassemia syndromes. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37:334.
- Haines D, Martin M, Carson S, et al. Pain in thalassaemia: the effects of age on pain frequency and severity. *Br J Haematol* 2013; 160:680.
- Hershko C, Cappellini MD, Galanello R, et al. Purging iron from the heart. *Br J Haematol* 2004; 125:545.
- Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;850:191–201. [PubMed]
- Hershko C, Link G, Pinson A. Modification of iron uptake and lipid peroxidation by hypoxia, ascorbic acid, and alpha-tocopherol in iron-loaded rat myocardial cell cultures. *J Lab Clin Med*. 1987;110:355–61.[PubMed]
- Hershko C, Peto TE. Non-transferrin plasma iron. *Br J Haematol*. 1987;66:149–51. [PubMed]
- Iancu TC, Shiloh H, Link G, Bauminger ER, Pinson A, Hershko C. Ultrastructural pathology of iron-loaded rat myocardial cells in culture. *Br J Exp Pathol*. 1987;68:53–65. [PMC free article] [PubMed]
- Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*, May 2008; 93: 741 – 752.

- Jakeman A, Thompson T, McHattie J, Lehotay DC. Sensitive method for nontransferrin-bound iron quantification by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Clin Biochem.* 2001;34:43–7. [PubMed]
- Kaiser L, Davis J, Patterson J, et al. Iron does not cause arrhythmias in the guinea pig model of transfusional iron overload. *Comparative Medicine.* 2007;57(4):383–389. [PubMed]
- Kaiser L, Davis JM, Patterson J, et al. Iron sufficient to cause hepatic fibrosis and ascites does not cause cardiac arrhythmias in the gerbil. *Translational Research.* 2009;154(4):202–213. [PubMed]
- Kaye SB, Owen M. Cardiac arrhythmias in thalassaemia major: Evaluation of chelation treatment using ambulatory monitoring. *Br Med J.* 1978;1:342. [PMC free article] [PubMed]
- Kayrak M, Acar, K., Gul, E. E., Ozbek, O., Abdulhalikov, T., Sonmez, O., & Alibaşıç, H. (2012). The Association between Myocardial Iron Load and Ventricular Repolarization Parameters in Asymptomatic Beta-Thalassemia Patients. *Advances in hematology*, 2012, 170510.
- Kocharian ARM, Aghanouri R. Prolonged dispersion of QT and QTc in thalassemia major patients. *Acta Medica Iranica.* 2003;41(4):233–237.
- Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: A 5-year follow-up study. *Am J Med.* 2001;111:349–54. [PubMed]
- Kuryshv YA, Brittenham GM, Fujioka H, et al. Decreased sodium and increased transient outward potassium currents in iron-loaded cardiac myocytes. Implications for the arrhythmogenesis of human siderotic heart disease. *Circulation.* 1999;100:675–83. [PubMed]
- Kyriacou K, Michaelides Y, Senkus R, et al. Ultrastructural pathology of the heart in patients with  $\beta$ -thalassaemia major. *Ultrastructural Pathology.* 2000;24(2):75–81. [PubMed]
- Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med* 2011; 364:710.

- Lee DH, Jacobs DR., Jr Serum markers of stored body iron are not appropriate markers of health effects of iron: A focus on serum ferritin. *Med Hypotheses*. 2004;62:442–5. [PubMed]
- Lee SY, Chow CB, Li CK, Chiu MC. Outcome of intensive care of homozygous alpha-thalassaemia without prior intra-uterine therapy. *J Paediatr Child Health* 2007; 43:546.
- Li CK, Luk CW, Ling SC, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: Retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2002;8:255–60. [PubMed]
- Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins*. 1997;54:511–30. [PubMed]
- Link G, Athias P, Grynberg A, Pinson A, Hershko C. Effect of iron loading on transmembrane potential, contraction, and automaticity of rat ventricular muscle cells in culture. *J Lab Clin Med*. 1989;113:103–11. [PubMed]
- Link G, Konijn AM, Hershko C. Cardioprotective effect of alpha-tocopherol, ascorbate, deferoxamine, and deferiprone: Mitochondrial function in cultured, iron-loaded heart cells. *J Lab Clin Med*. 1999;133:179–88. [PubMed]
- Link G, Pinson A, Hershko C. Ability of the orally effective iron chelators dimethyl- and diethyl-hydroxypyrid-4-one and of deferoxamine to restore sarcolemmal thiolic enzyme activity in iron-loaded heart cells. *Blood*. 1994;83:2692–7. [PubMed]
- Link G, Pinson A, Hershko C. Heart cells in culture: A model of myocardial iron overload and chelation. *J Lab Clin Med*. 1985;106:147–53. [PubMed]
- Link G, Pinson A, Hershko C. Iron loading of cultured cardiac myocytes modifies sarcolemmal structure and increases lysosomal fragility. *J Lab Clin Med*. 1993;121:127–34. [PubMed]
- Link G, Pinson A, Kahane I, Hershko C. Iron loading modifies the fatty acid composition of cultured rat myocardial cells and liposomal vesicles: Effect of ascorbate and alpha-tocopherol on myocardial lipid peroxidation. *J Lab Clin Med*. 1989;114:243–9. [PubMed]

- Lorey F, Cunningham G, Vichinsky EP, et al. Universal newborn screening for Hb H disease in California. *Genet Test* 2001; 5:93.
- Maakaron JE, Musallam KM, Ayache JB, et al. A liver mass in an iron-overloaded thalassaemia intermedia patient. *Br J Haematol* 2013; 161:1.
- Magri D, Sciomer S, Fedele F, et al. Increased QT variability in young asymptomatic patients with  $\beta$ -thalassemia major. *European Journal of Haematology*. 2007;79(4):322–329. [PubMed]
- Mattera R, Stone GP, Bahhur N, Kuryshev YA. Increased release of arachidonic acid and eicosanoids in iron-overloaded cardiomyocytes. *Circulation*. 2001;103:2395–401. [PubMed]
- Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet* 1996; 14:55.
- Morris CR, Kim HY, Trachtenberg F, et al. Risk factors and mortality associated with an elevated tricuspid regurgitant jet velocity measured by Doppler-echocardiography in thalassemia: a Thalassemia Clinical Research Network report. *Blood* 2011; 118:3794.
- Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16(11):888–900. [PubMed]
- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with  $\beta$  thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011; 96:1605.
- Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, et al. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with  $\beta$ -thalassemia intermedia. *Blood* 2012; 119:364.
- Naselli A, Vignolo M, Di Battista E, et al. Long-term follow-up of skeletal dysplasia in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:817.
- Noetzli LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, et al. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am J Hematol* 2011.
- Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2011.

- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia *Blood* 1997;89:739–61. (Erratum in 1997;89:2621) [PubMed]
- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(9):574–578. [PubMed]
- Olivieri NF. The  $\beta$ -thalassemias. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(2):99–109. [PubMed]
- Origa R, Satta S, Matta G, Galanello R. Glutathione S-transferase gene polymorphism and cardiac iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008; 142:143.
- Origa R, Sollaino MC, Giagu N, et al. Clinical and molecular analysis of haemoglobin H disease in Sardinia: haematological, obstetric and cardiac aspects in patients with different genotypes. *Br J Haematol* 2007; 136:326.
- Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;202:199–211. [PubMed]
- Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, et al. Heparin in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105:4103.
- Parkes JG, Hussain RA, Olivieri NF, Templeton DM. Effects of iron loading on uptake, speciation, and chelation of iron in cultured myocardial cells. *J Lab Clin Med*. 1993;122:36–47. [PubMed]
- Parkes JG, Olivieri NF, Templeton DM. Characterization of  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$  transport by iron-loaded cardiac myocytes. *Toxicology*. 1997;117:141–51. [PubMed]
- Pepe A, Positano V, Capra M, et al. Myocardial scarring by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance in thalassaemia major. *Heart* 2009; 95:1688.
- Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, et al. Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *Br J Haematol* 2000; 111:461.
- Piga A, Longo F, Musallam KM, et al. Left ventricular noncompaction in patients with  $\beta$ -thalassemia: uncovering a previously unrecognized abnormality. *Am J Hematol* 2012; 87:1079.

- Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet*. 1979;2:819–21. [PubMed]
- Pippard MJ. Measurement of iron status. *Prog Clin Biol Res*. 1989;309:85–92. [PubMed]
- Premawardhena A, Arambepola M, Katugaha N, Weatherall DJ. Is the beta thalassaemia trait of clinical importance? *Br J Haematol* 2008; 141:407.
- Premawardhena A, Fisher CA, Fathiu F, et al. Genetic determinants of jaundice and gallstones in haemoglobin E beta thalassaemia. *Lancet* 2001; 357:1945.
- Rahav G, Volach V, Shapiro M, et al. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *Br J Haematol* 2006; 133:667.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353:1135.
- Russo V, Rago A, Pannone B, et al. Dispersion of repolarization and beta-thalassemia major: the prognostic role of QT and JT dispersion for identifying the high-risk patients for sudden death. *European Journal of Haematology*. 2011;86(4):324–331. [PubMed]
- Schellhammer PF, Engle MA, Hagstrom JW. Histochemical studies of the myocardium and conduction system in acquired iron-storage disease. *Circulation*. 1967;35(4):631–637. [PubMed]
- Schwartz E, Benz EJ Jr. Thalassaemia syndromes. In: *Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood*, 6th ed, Miller DR, Baehner RL (Eds), CV Mosby, St. Louis 1989. p.428.
- Schwartz KA, Li Z, Schwartz DE, Cooper TG, Braselton WE. Earliest cardiac toxicity induced by iron overload selectively inhibits electrical conduction. *J Appl Physiol*. 2002;93:746–51. [PubMed]
- Singer ST, Kuypers FA, Styles L, et al. Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol* 2006; 81:670.
- Singer ST, Styles L, Bojanowski J, et al. Changing outcome of homozygous alpha-thalassaemia: cautious optimism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22:539.
- Sohn EY, Kato R, Noetzli LJ, et al. Exercise performance in thalassemia major: Correlation with cardiac iron burden. *Am J Hematol* 2013; 88:193.

Sohn EY, Noetzli LJ, Gera A, et al. Pulmonary function in thalassaemia major and its correlation with body iron stores. *Br J Haematol* 2011; 155:102.

Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK - 2008.

Suarez WA, Snyder SA, Berman BB, Brittenham GM, Patel CR. Preclinical cardiac dysfunction in transfusion-dependent children and young adults detected with low-dose dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11:948–56. [PubMed]

Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, et al. Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010; 150:486.

Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, et al. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassaemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010; 8:54.

Tam DH, Farber HW. Pulmonary hypertension and beta-thalassaemia major: report of a case, its treatment, and a review of the literature. *Am J Hematol* 2006; 81:443.

Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassaemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007; 13:1096.

Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110:971.

TIF-Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd revised edition 2008

Tsay J, Yang Z, Ross FP, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood* 2010; 116:2582.

Tun A, Khan IA, Wattanasauwan N, et al. Increased regional and transmural dispersion of ventricular repolarization in end-stage renal disease. *Canadian Journal of Cardiology.* 1999;15(1):53–56.[PubMed]

Ulger Z, Aydinok Y, Levent E, Gurses D, Ozyurek AR. Evaluation of QT dispersion in  $\beta$  thalassaemia major patients. *American Journal of Hematology.* 2006;81(12):901–906. [PubMed]

- Veglio F, Melchio R, Rabbia F, et al. Blood pressure and heart rate in young thalassemia major patients. *Am J Hypertens*. 1998;11:539–47. [PubMed]
- Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:226.
- Vichinsky EP, MacKlin EA, Waye JS, et al. Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. *Pediatrics* 2005; 116:e818.
- Vichinsky EP. The morbidity of bone disease in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850:344.
- Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2003;24:113–9. [PubMed]
- Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* 2009; 146:546.
- Voskaridou E, Kyrtsolis MC, Terpos E, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2001; 112:36.
- Voskaridou E, Terpos E, Spina G, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:730.
- Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004; 127:127.
- Walker JM. The heart in thalassaemia. *Eur Heart J*. 2002;23:102–5. [PubMed]
- Weizer-Stern O, Adamsky K, Amariglio N, et al. Downregulation of hepcidin and haemojuvelin expression in the hepatocyte cell-line HepG2 induced by thalassaemic sera. *Br J Haematol* 2006; 135:129.
- Wood JC, Claster S, Carson S, et al. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008; 141:891.
- Zurlo MG, de Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *The Lancet*. 1989;2(8653):27–30. [PubMed]