

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

**TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA KALP VE KARACİĞER DEMİR  
BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM GDF-15 (GROWTH  
DIFFERENTIATION FACTOR-15) HORMON DÜZEYİNİN, T2\* MRI  
ÖLÇÜMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. MAHMUT UÇMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2016**



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

**TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA KALP VE KARACİĞER DEMİR  
BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM GDF-15 (GROWTH  
DIFFERENTIATION FACTOR-15) HORMON DÜZEYİNİN, T2\* MRI  
ÖLÇÜMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. MAHMUT UÇMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: YRD. DOÇ. DR. HÜSEYİN TOKGÖZ**

**KONYA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, yaptığı katkılardan dolayı ve her zaman destekçim olan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Sayın Ümran Çalışkan ve Yrd. Doç. Dr. Sayın Hüseyin Tokgöz'e,

Tezimin çalışılmasında sağladıkları büyük destek için Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim Kılınç'a ve Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Suat Keskin'e

Yetişmemde emeği olan Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezim ile ilgili yardımlarını esirgemeyen Laborant Hüseyin Yavuz'a, Çocuk Hematoloji sekreterleri Mehmet Keçeci ve Kerim Şahan'a

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım sevgili asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olanannem Binnaz Uçman, babam Abdurrahman Uçman, kardeşim Meltem Uçman ve sevgili eşimAygül Sözgen Uçman'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut Uçman

Ağustos 2016

## ÖZET

# TALASEMİ MAJÖR TANILI HASTALARDA KALP VE KARACİĞER DEMİR BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM GDF-15 (GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15) HORMON DÜZEYİNİN, T2\* MRI ÖLÇÜMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

DR. MAHMUT UÇMAN

UZMANLIK TEZİ, 2016

Talasemi majör,  $\beta$  globin geninin homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak beta globin zincirinin sentezlenemediği veya az sentezlendiği hematolojik bir hastalıktır. Talasemik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni, vücutta demir birikimine sekonder ortaya çıkan organ toksisitesidir. Son yıllarda vücuttaki demir birikimini değerlendirmek için invaziv olmayan kalp ve karaciğer T2\*MR görüntüleme, standart yöntem haline gelmiştir. Bu çalışmada, demir birikimine bağlı oluşan oksidatif stres ve bunun neticesinde salınan hormonlardan biri olan GDF-15 hormonunun, vücuttaki demir yükü ve T2\* MR ölçümleri ile arasındaki ilişkiyi ve bu hormonun sekonder komplikasyonlar açısından yol gösterici bir biyobelirteç olarak değerlilik durumunu belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde Beta Talasemi Majör tanısı ile izlenen, düzenli kan transfüzyonu programında olup şelasyon tedavisi alan 1– 25 yaş arası 46 hasta dahil edildi. Hastalar kalp ve karaciğer T2\*MR çekildikten sonra transfüzyon öncesi kan alınarak GDF-15 hormonu ve diğer parametreler çalışıldı. GDF-15 hormonu ile T2\*MR, splenektomi, ferritin, ve cinsiyet arasındaki ilişki ve korelasyon değerlendirildi.

Hastaların 20 tanesi erkek (%43,5), 26 tanesi kızdı (%56,5). Median yaş 12,4 yıl, tanı yaşı medyanı ise 6 ay idi. Hastaların pretransfüzyonel Hb değeri median olarak 9 g/dl, ferritin düzeyi ortalama  $2752,15 \pm 3105,78$  ng/ml, GDF-15 düzeyi ortalama  $9672,87 \pm 7910,36$  pg/ml, kalp T2\*MR süresi ortalama  $32,50 \pm 11,33$  ms, karaciğer T2\*MR

süresi ise ortalama  $4,87 \pm 3,78$  ms olarak bulundu. Vakaların %30,4 ünde splenektomi vardı. GDF-15 hormonu literatürdeki sağlıklı popülasyonun değerlerine göre 10 kat daha yüksek bulunurken cinsiyet olarak erkek hastalarda kadınlara nazaran daha yüksekti. GDF-15 ile ferritin ve splenektomi arasında korelasyon tespit edilmedi. Karaciğer T2\* MR süresine göre GDF-15 değerleri, demir birikimi olan hastalarda olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha yüksek bulundu ve karaciğer T2\*MR süresi ile GDF-15 arasında negatif korelasyon ( $R:-0,47$ ;  $p:0,001$ ) tespit edildi. Kalp T2\* MR süresine göre, GDF-15 değerleri, demir birikimi olan grupta olmayan gruba nazaran yüksek değere sahipti, ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. GDF-15 düzeyleri ile kalp T2\* MR süresi arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. Karaciğer ve kalp T2\*MR süreleri arasındada herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

Sonuç olarak, Beta Talasemi majör hastalarında hepatik demir toksisitesinin değerlendirilmesinde GDF-15 hormonu prognostik bir biyobelirteç olabilirken kardiyak demir toksisitesi için tek başına yol gösterici olamaz. Literatürde talasemi hastalarında GDF-15 hormonu ile yapılan çalışma sayısı az olmakla birlikte, talasemi hastalarında GDF-15 hormonunun biyolojik değeri için daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Talasemi Major, GDF-15, Ferritin, T2\* MR

## **ABSTRACT**

### **IN THALASSEMIA MAJOR DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH HEART AND LIVER IRON ACCUMULATION IN THE EVALUATION OF SERUM GDF-15 (GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15) HORMONE LEVELS, MRI T2 \* COMPARISON WITH MEASUREMENTS**

**DR. MAHMUT UÇMAN**

**DOCTORAL THESIS, 2016**

Thalassemia major is the hematologic disease that beta globin chains is not synthesized or less synthesized depending on the homozygous or heterozygous mutations in the  $\beta$  globin gene. The most important cause of morbidity and mortality in patients with beta thalassemia major is organ toxicity secondary to iron deposition. In recent years, evaluation of accumulation of iron in the body, non-invasive technique heart and liver T2\*MR has become the standard method. In this study, we aimed to determine oxidative stress induced by iron overload and GDF-15 hormone one of the hormones released as a consequence, the relationship between iron overload in the body and T2\*MRI measures and valance state os this hormone as a biomarker of secondary complications.

In this study, 46 patients between the age of 1 -25 followed with thalassemia major diagnosis in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Pediatric Hematology Clinic who are regularly in blood transfusion programand chelation therapy were included. After heart and liver T2\*MR imaging, GDF-15 and other parameters were studied before blood transfusion. Correlations between GDF-15 hormone, T2 \* MR, splenectomy, ferritin and the sexes were studied.

20 of the patients were male (%43,5), 26 of them were female (%56,5). The median age of patients is 12,4 years, while the median age of diagnosis was 6 months. The median hemoglobin level was 9 g/dl, mean ferritin levels was 2752,15 $\pm$ 3105,78 ng/ml GDF-15 average level was 9672,87  $\pm$  7910,36 pg/mL, the mean duration of cardiac T2\*MR was 32.50 $\pm$ 11,33 ms, liver T2\*MR time was found 4,87 $\pm$ 3,78 ms average before blood transfusion. Splenectomy was performed in %30,4 of cases. GDF-15 hormone values is 10

times higher in the literature, hormone levels were higher in women. The correlation between GDF-15, ferritin and splenectomy were not detected. According to Liver T2\*MR time GDF-15 values was found about 2 times higher in iron overload patients compared to patient without iron overload and negative correlation ( $R: -0.47$ ;  $p = 0.001$ ) between GDF-15 and liver T2\*MR were found. According to the cardiac T2\*MR time; GDF-15 levels had a higher values in iron overload group compared to no deposition group, but there was no statistically significant difference between the two groups. No correlation was detected between GDF-15 levels and cardiac T2\*MR time. No correlation was detected between cardiac T2\*MR time and liver T2\*MR time.

As a result, in Beta Thalassemia major patients GDF-15 hormone may be a prognostic biomarker of hepatic iron toxicity but can not be used alonely for guiding cardiac iron toxicity. In the literature there are mall number of studies with GDF-15 hormone in patients with thalassemia, we believe that more research is needed for biological worthiness of the GDF-15 hormone in thalassemia patients.

**Key Words:** Thalassemia major, ferritin, GDF-15, T2\* MRI

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xii
EKLER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Hemoglobin ve Globinin Yapısı.....	3
2.2. Talasemiler .....	5
2.3. Alfa ( $\alpha$ ) Talasemi.....	6
2.3.1. Sessiz (Hafif) Alfa talasemi Taşıyıcılığı .....	7
2.3.2. Alfa Talasemi Taşıyıcılığı ( $\alpha$ Talasemi Trait).....	7
2.3.3.HbH Hastalığı.....	7
2.3.4.Hb Barts (Hidrops Fetalis).....	8
2.4.Beta ( $\beta$ ) Talasemi .....	8
2.4.1.Sessiz $\beta$ Talasemi Taşıyıcılığı .....	11
2.4.2.Beta Talasemi Taşıyıcılığı ( $\beta$ Talasemi Trait).....	11
2.4.3.Beta Talasemi İntermedia.....	12
2.4.4.Beta Talasemi ile Birlikte Olan Anormal Hemoglobinler.....	13
2.4.5.Herediter Persistan Fötal Hb ve $\beta$ Talasemi .....	13
2.4.6.Otozomal Dominant $\beta$ Talasemi.....	13
2.5.Beta Talasemi Majör .....	13
2.5.1.Beta Talasemi Majörün Patofizyolojisi .....	14
2.5.2.Beta Talasemi Majörde Klinik .....	15
2.5.3.Beta Talasemi Majörde Laboratuvar Bulguları .....	16
2.5.4.Beta Talasemi Majörde Tedavi.....	17
2.5.4.1.Transfüzyon Tedavisi .....	17
2.5.4.2.Splenektomi .....	18
2.5.4.3.Şelasyon Tedavisi .....	18
2.5.4.4.Vitamin ve Eser Element Tedavileri .....	21
2.5.4.5.HbF Düzeyini Arttıran İlaçlar.....	22
2.5.4.6.Hematopoetik Kök Hücre Nakli .....	22
2.5.4.7.Gen Tedavisi.....	24
2.5.4.8.Prenatal Tanı ve Talaseminin Önlenmesi .....	24
2.5.5.Beta Talasemi Majörde Komplikasyonlar .....	26
2.5.5.1.Transfüzyon Tedavisi Komplikasyonları .....	26
2.5.5.2.Hepatik Komplikasyonlar .....	28
2.5.5.3.Endokrinolojik Komplikasyonlar .....	29
2.5.5.4.Kolelitiazis.....	31
2.5.5.5.Kardiyak Komplikasyonlar .....	31
2.5.6.Talasemi Majörlü Hastalarda Demir Birikiminin Tespit Edilmesi .....	33
2.5.6.1. Kardiyak Demirin Tayini.....	34
2.5.6.1.1.Endomiyokardiyal Biyopsi .....	34
2.5.6.1.2.Kardiyak T2*(T2 STAR) MRI Ölçümü .....	34

2.5.6.2.Karaciğer Demir Tayini.....	36
2.5.6.2.1.Karaciğer Biyopsisi .....	36
2.5.6.2.2.Karaciğer T2* (T2 STAR) MRI Ölçümü .....	37
2.5.6.3.Serum Ferritin Düzeyi .....	37
2.6.GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) ve Talasemi Majör .....	39
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>42</b>
3.1.Vakaların Değerlendirilmesi .....	43
3.2.Radyolojik Değerlendirme .....	44
3.3.Labaratuvar Değerlendirme .....	44
3.4.İstatistiksel Analiz .....	45
3.5.Etik Kurul .....	45
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>46</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>64</b>
<b>6.SONUÇLAR.....</b>	<b>77</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>80</b>
<b>8.EK FORMLAR.....</b>	<b>94</b>



## TABLolar

### Sayfa

<b>Tablo 2.4.1.</b> En sık görülen Beta Talasemi mutasyonları.....	<b>8</b>
<b>Tablo 2.5.1:</b> Türkiye’de en sık görülen $\beta$ -talasemi mutasyonları.....	<b>9</b>
<b>Tablo 2.5.4.3.1:</b> Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri.....	<b>21</b>
<b>Tablo 2.5.4.6.1:</b> Kök hücre naklinde risk sınıflaması.....	<b>23</b>
<b>Tablo 2.5.5.1:</b> Beta Talasemi majör hastalarında komplikasyon izlem planı.....	<b>33</b>
<b>Tablo 2.5.6.1:</b> Demir yükünün ölçülmesinde uygulanan yöntemlerin karşılaştırılması.....	<b>38</b>
<b>Tablo 4.1:</b> Beta talasemi Majör hastalarının demografik özellikleri ve antropometrik verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması.....	<b>46</b>
<b>Tablo 4.2:</b> Çalışmaya alınan vakaların tüm verilerinin ortalama $\pm$ ss, median ve min-max değerleri.....	<b>49</b>
<b>Tablo 4.3.</b> Vakaların Laboratuvar verilerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması.....	<b>51</b>
<b>Tablo 4.4.</b> Vakaların Radyolojik verilerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması.....	<b>52</b>
<b>Tablo 4.5.</b> Karaciğer T2* MR Süresine göre normal ve anormal grupların karşılaştırılması.....	<b>53</b>
<b>Tablo 4.6.</b> Karaciğer T2* MR süresine göre normal ve anormal grupların GDF-15 değerleri ile kalp ve karaciğer T2* MR süresi, ferritin, yıllık ES miktarı ve Hb arasında Spearman’s Rho korelasyon katsayısı ve anlamlılık değerleri.....	<b>56</b>
<b>Tablo 4.8.</b> Kalp T2* MR süresine göre normal ve anormal grupların karşılaştırılması....	<b>59</b>
<b>Tablo 4.9.</b> Kardiyak T2* MR süresine göre kalpte demir birimi olan(normal) ve olmayan (anormal) vakalar arasında; GDF-15 ile MR süresi, ferritin, yıllık ES alım miktarı ve Hb değerlerinin Spearman’s Rho korelasyon katsayısı ve anlamlılık değerleri.....	<b>61</b>
<b>Tablo 4.10.</b> Karaciğer ve kardiyak T2* MR süreleri arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri.....	<b>61</b>
<b>Tablo 4.11.</b> Splenektomi durumuna göre vakaların ölçüm değerleri.....	<b>62</b>
<b>Tablo 4.12.</b> GDF-15 ile ölçüm değerleri arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri...	<b>63</b>

# ŞEKİLLER

## Sayfa

Şekil 2.1.1.Hemoglobinin Tetramer Yapısı.....	3
Şekil 2.1.2.Alfa ve Beta Globin Genleri.....	4
Şekil 2.2.1.Talasemilerin Dünyadaki Dağılımı.....	5
Şekil 2.5.1.Beta Talasemi Majörün Patofizyolojisi.....	14
Şekil 2.5.2.1.Talasemik yüz ve dikine duran saç görünümü.....	15
Şekil 2.5.3.1.β Talasemi majörlü hastada kemik iliği ve periferik yayma bulguları.....	16
Şekil 2.6.1.GDF-15' in Bilinen Üst Uyarıcıları ve Fonksiyonları.....	41
Şekil 4.1.0-18 yaş arası Beta talasemi majör hastalarının vücut ağırlıklarına göre persentil dağılımı.....	47
Şekil 4.2. 0-18 yaş arası Beta talasemi majör hastalarının boy uzunluklarına göre persentil dağılımı.....	47
Şekil 4.3. 0-18 yaş arası Beta talasemi majör hastalarının VKİ persentil değerleri.....	48
Şekil 4.4. 18-25 yaş arası Beta talasemi majör hastalarının VKİ dağılımı.....	48
Şekil 4.5. GDF-15 değerlerinin cinsiyetlere göre ortalama değerleri.....	51
Şekil 4.6. Karaciğer T2* MR süresine göre normal ve anormal olan grupta ferritin değerleri.....	54
Şekil 4.7. Karaciğer T2* MR süresine göre normal ve anormal gruplardaki GDF-15 değerleri.....	55
Şekil 4.8 Karaciğer T2* MR süresine göre şiddeti belirlenmiş vakaların sayısal dağılımı.....	56
Şekil 4.9. Karaciğer T2* MR süresine göre demir birikim şiddetinin Ferritin değerlerine göre karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.10. Karaciğer T2* MR süresine göre demir birikim şiddetinin GDF-15 değerlerine göre karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.11. Tüm vakaların GDF-15 değerleri ile Karaciğer T2* MR süreleri arasındaki korelasyon grafiği.....	63

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

$\alpha$	:Alfa
$\beta$	:Beta
dl	:Desilitre
DFO	:Desferoksamin
DFP	:Deferipron
DFX	:Deferasiroks
$\delta$	:Delta
$\epsilon$	:Epsilon
$\zeta$	:Zeta
Fe	:Demir
fl	:Fentolitre
g	:Gram
GDF-15	:Growth Differentiation Factor 15
Hb	:Hemoglobin
kb	:Kilobayt
kg	:Kilogram
MCV	:Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH	:Ortalama Eritrosit Hemoglobini
mg	:Miligram
ml	:Mililitre
mm <sup>3</sup>	:Milimetre küp
ms	:Milisaniye
MRI	:ManyetikRezonans Görüntüleme
ng	:Nanogram
p	:Persentil
T2*	:T2 Star

## EKLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Ek Form 1.</b> Talasemi Majör Hastalarını Değerlendirme Bilgi Formu.....	94
<b>Ek Form 2.</b> Aydınlatılmış Onam Formu.....	95
<b>Ek Form 3.</b> Hasta Rıza Formu.....	97



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler, hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının defektif sentezi sonucu kısmen ya da tamamen normal hemoglobin sentezinin azalmasına yol açtığı hematolojik bir hastalıktır. Heterojen otozomal resesif bir genetik geçiş gösterir. Etkilenen globin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olmak üzere adlandırılır (Cunningham ve ark 2009).

Transfüzyon programında olan  $\beta$ -talasemi majörlü hastalarda en önemli komplikasyon, transfüzyona bağlı gelişen progresif demir birikiminin yol açtığı organ hasarları ve yetmezlikleridir. Uygun şekilde kan transfüzyonu ve yeterli demir şelasyonu almayan hastalar demir birikimine bağlı olarak, en sık kardiyak problemler ile hayatlarının ikinci dekadında, özellikle de kalp yetmeliğine bağlı olarak kaybedilirler (Weatherall 1998). Doku demiri, direkt veya indirekt metodlarla değerlendirilir. Direkt metod, karaciğer biyopsisi ile dokuda non hem demirin değerlendirilmesidir. İndirekt yöntemler ise serum ferritin seviyesi, transferine bağlı olmayan demir (NTBI) ölçümü, hepsidin düzeyinin ölçümü ve doku demirini gösteren görüntüleme yöntemleri (magnetik rezonans incelemesi (MRI), biosus ceptometry) olarak sayılabilir (Fischer 2009).  $\beta$ -talasemi majörlü hastalarda kardiyak demir birikimi ile ilişkili aritmiler ve kalp yetmezliği en sık ölüm nedeni olması nedeniyle, myokardial demir birikimini ölçen non-invaziv bir teknik olan kardiyak T2\* manyetik rezonans görüntüleme (T2\* MR) ile kalp demir yoğunluğunun saptanması son yıllarda altın standart yöntem olarak kabul görmüştür (Anderson ve ark2004, Tanner ve ark 2006). Dokulardaki demir birikiminin invazif olmayan yöntemlerle belirlenmesi, bu hastaların çeşitli komplikasyonlar yönünden yeterli takibini sağlar. Yine karaciğerdeki demir birikimin tayininde karaciğer T2\* MR ile yapılan ölçümlerin, karaciğer biyopsisi ile yapılan karaciğer demir konsantrasyonu (liver iron concentration, LIC) ölçümleri ile korele olduğuna dair yeterli düzeyde veri bulunmaktadır (Cunningham ve ark 2009, Martin ve ark2013).

Vücutta demir metabolizmasını düzenleyen ana molekül hepsidindir. Hepsidin demir metabolizması düzenlenmesinde ana moleküldür. Hepsidin organizmaya demir girişini ve demirin makrofajlardan serbest bırakılmasını engeller, fakat talasemi ve diğer inefektif eritropoezle seyreden anemilerde demir yüksekliği olduğu halde hepsidin düzeyinin çok düşük kalması, dikkatleri demir metabolizması üzerindeki olası başka mekanizmalar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Konjenital diseritropoetik anemi, talasemi ve

diğer inefektif eritropoez durumlarında; çoğalma, farklılaşma ve doku tamirini düzenlemede önemli bir faktör olarak tanımlanan TGF- $\beta$  (transforming growth factor) ailesinden ‘Growth Differentiation Factor 15’ (GDF-15) düzeyinin aşırı yüksek saptanması, GDF-15’in eritropoez ve demir döngüsündeki olası etkisine ve önemine dikkat çekmiştir. GDF-15’in hepsidin sentezini baskılamadaki etkinliği bu molekülün eritropoezle olan ilişkisine işaret etmektedir (Tanno ve ark 2007).

Otoriteler geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, GDF-15’ in herhangi bir kalp hastalığı olan hastalarda uzun vadede ölüm ve kalp yetmezliği için prognostik bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur (Khan ve ark2009). Artmış GDF-15 düzeyi; kardiyovasküler hasara yanıt olarak ortaya çıkan ve miyokardiyosit için de koruyucu bir faktör olan önemli bir göstergedir. Çalışmalar ayrıca göstermiştir ki; GDF-15 hormonu kalpte hipertrofi gelişiminde ve kalbin buna ikincil olarak yeniden şekillenmesinde yer almaktadır. GDF-15, yeni bir kardiyak biyobelirteç olarak yerini almıştır (Hai-tao ve ark 2013).

Beta talasemi majörlü hastalarda kalp ve karaciğer dokusunda, transfüzyonlara sekonder olarak gelişen demir birikiminin erken saptanması ve oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesi önem arz eder. Demir birikimini gösteren kalp T2\* MR ve karaciğer T2\* MR ölçümleri bu amaçla yapılmakta olup, hastaların demir şelasyon tedavisinin şekillenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmada, demir birikimine bağlı oluşan oksidatif stres ve bunun neticesinde salınan hormonlardan biri olan GDF-15 hormonunun, vücuttaki demir yükü ve T2\* MR ölçümleri ile arasındaki ilişkiyi ve bu hormonun sekonder komplikasyonlar açısından yol gösterici bir biyobelirteç olarak değerlilik durumunu belirlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

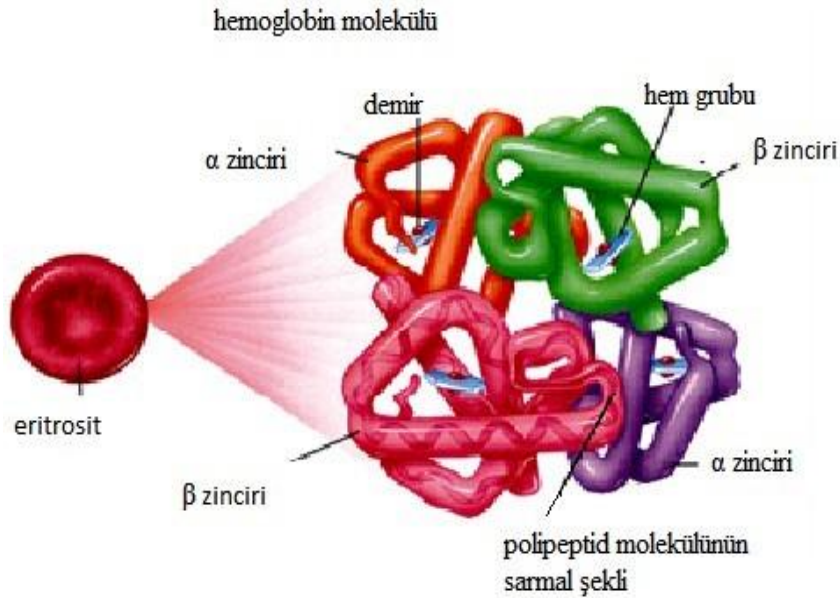
### 2.1. Hemoglobin ve Globinin Yapısı

Hemoglobin (Hb), eritrosit içinde bulunan esas protein olup, başlıca görevi akciğerlerdeki alveollerden dokulara oksijen ve dokulardan da akciğerlere karbondioksit taşımaktır (Zheng ve ark 2013). Hemoglobin molekülü bir tetramer molekül olup, oksijene bağlanma özelliğine sahip Fe<sup>+2</sup> (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkasından oluşan hem grubu ile globin proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşur (Cappellini ve ark 2008) (Şekil 2.1.1).

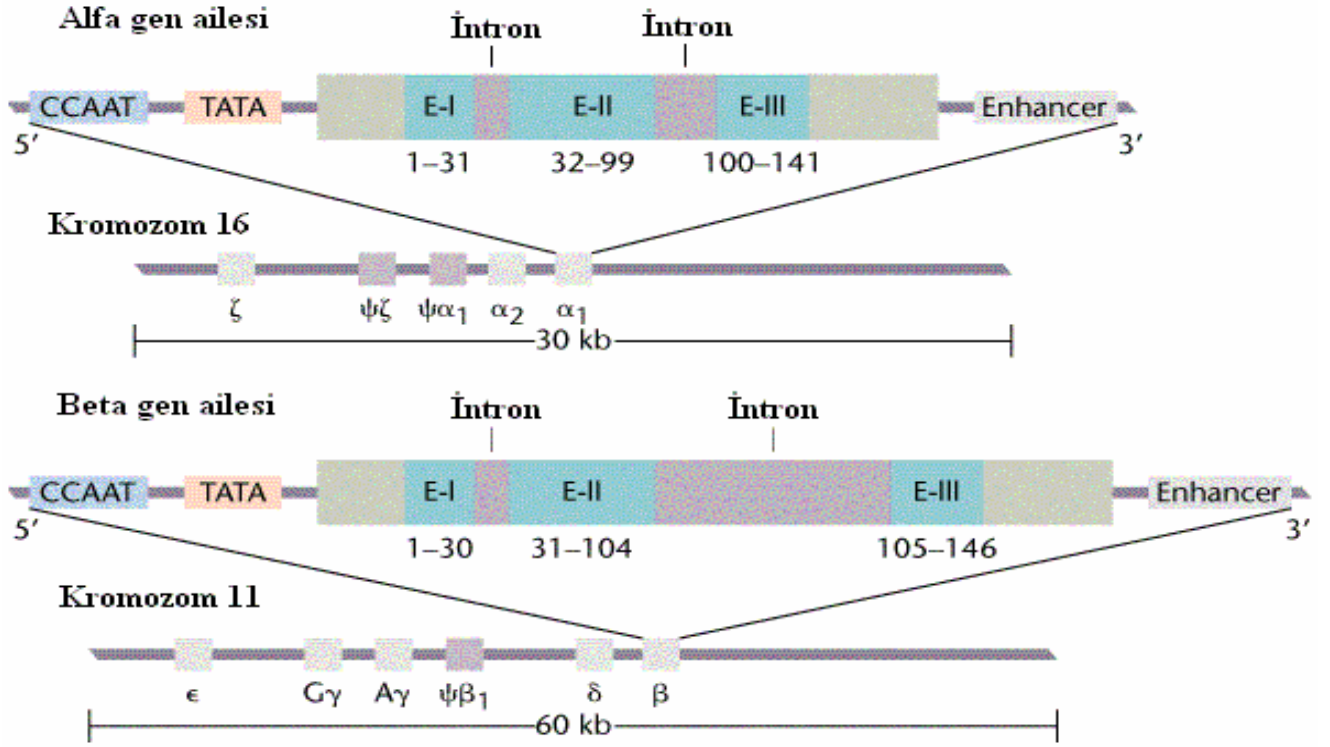
Hemoglobinin yapısındaki globin proteinlerinin sentezlendiği genler başlıca 2 gruba ayrılır (Zheng ve ark 2013):

1. Alfa ( $\alpha$ ) globin genleri: 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olup zeta ( $\zeta$ ), alfa1 ( $\alpha_1$ ) ve alfa 2 ( $\alpha_2$ ) olmak üzere üç genden oluşur.

2. Beta ( $\beta$ ) globin genleri: 11.kromozomun kısa kolunda lokalize olup; beta ( $\beta$ ), epsilon ( $\epsilon$ ), 2 tip gama ( $G\gamma$  ve  $A\gamma$ ) ve delta( $\delta$ ) olmak üzere beş genden oluşmaktadır (Şekil 2.1.2).



Şekil 2.1.1. Hemoglobinin tetramer yapısı



Şekil 2.1.2. Alfa ve Beta Globin Genleri (Klug ve Cummings 2006)

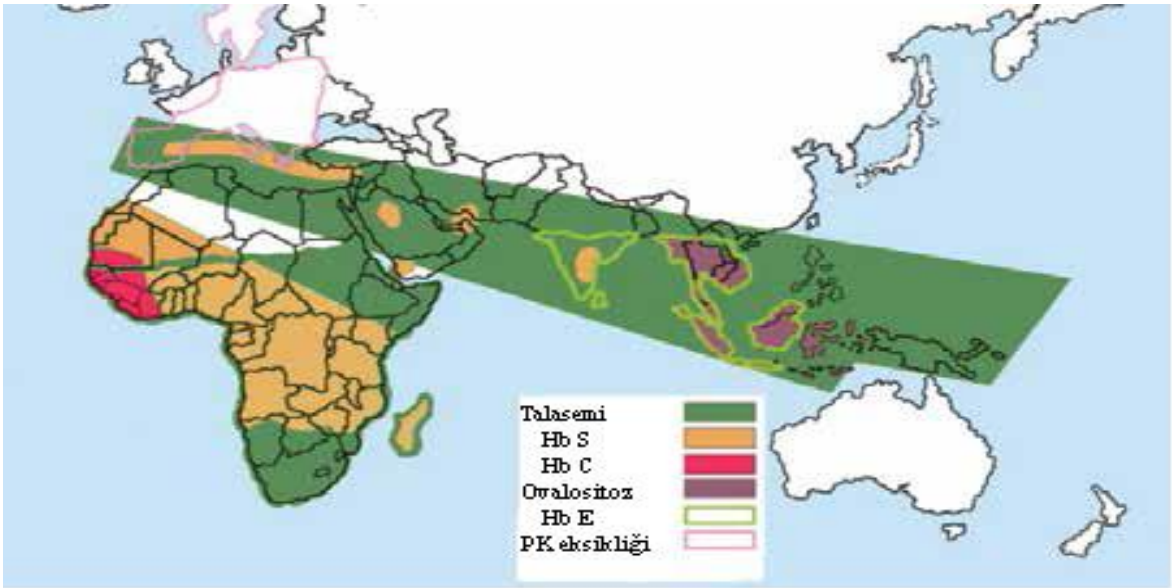
Hemoglobin tipleri, farklı globin zincir tiplerinin bir araya gelmesi ile oluşur. Bir sağlıklı erişkinden yapılan hemoglobin elektroforezine bakıldığında; %95'in üzerinde HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), %2-3,5 HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) ve %2'nin altında HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) bulunmaktadır (Cunningham ve ark 2009).

Embriyonik Hb'ler, yolk sakta üretilen eritrositlerin içerisindeki ilk hemoglobin tipi olup, gebeliğin 3-10. haftaları arasında sentez edilir ve  $\zeta_2\epsilon_2$  (Gower I),  $\alpha_2\epsilon_2$  (Gower II),  $\zeta_2\gamma_2$  (Portland) gibi farklı globin genlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Gebeliğin ikinci trimesterinden sonra Epsilon( $\epsilon$ ) zincirleri görülmez ama kordon kanında Hb Portland az da olsa tespit edilebilir (Cunningham ve ark 2009).

Fetus ve yenidoğanın major hemoglobini Fötal Hb (Hb F) ( $\alpha_2\gamma_2$ ), olup, doğumdan sonra yaklaşık 3. ayda dominant Hb olma özelliğini,  $\gamma$  ve  $\beta$  globin genleri arasında "switch" olması sonucu HbA'ya bırakır. HbF, yaşamın ikinci yılına doğru hemoglobin elektroforezinde genellikle %2'nin altına düşer (Salomon-Andonie ve ark 2013).

## 2.2. Talasemiler

Talasemi ilk defa 1925 yılında Detroit’li bir çocuk hekimi olan Thomas Cooley tarafından; derin anemisi, dalak büyümesi, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri gibi benzer bulguları olan çocuklarda farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Loukopoulos 1991). Talasemi sınıflandırması globin zincir ya da zincirlerindeki yetersizliğe göre yapılır ve alfa zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliğinde Alfa-talasemi olarak adlandırılırken, beta zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliğinde ise Beta-talasemi olarak adlandırılır (Arcasoy ve ark 2002).



Şekil 2.2.1 Talasemilerin Dünyadaki Dağılımı (\*PK:Pirüvat Kinaz)

Talasemi Yunan asıllı bir kelime olup, ‘talas’ anlamındaki deniz ve ‘anemia’ anlamındaki kansızlık kelimelerinin birleşmesiyle ‘Deniz Anemisi’ anlamına gelmektedir. Talaseminin dünya da sık görüldüğü bölgelere bakıldığında; Akdeniz havzası, Orta Asya, Afrika’nın tropikal ve subtropikal bölgeleri, Hindistan yarımadası, Güneydoğu Asya ve Malezya olduğu görürülür (Weatherall 1996). Talasemiler en sık görülen tek gen hastalığı olup, dünya genelinde talasemi taşıyıcı sıklığı %1,5 iken, yukarıda belirtilen bölgelerde ise bu sıklık %2,5-25’lere kadar yükselmektedir (Weatherall 2010). Türkiye’nin de içinde olduğu Akdeniz havzasında  $\beta$ -talasemi daha sık görülür. Türkiye genelinde ise taşıyıcılık oranı %2,1 olmakla beraber, bu oran bazı bölgelerimizde %10’un üzerine çıkmaktadır (Duran 2007).

Normal bir hemoglobin oluşabilmesi için alfa ve beta zincirlerinin eşit miktarda sentezlenmesi ve bu oranda bir dengesizlik olmaması gerekmektedir. Bu sebeple Talasemide temel sorun, globin sentezindeki kantitatif azlık veya yokluktur. (Rieder 1974). Beta talasemide beta zincirlerinin hiç sentezlenmemesi ya da az sentezlenmesi sonucunda alfa zincirleri lehine bir dengesizlik gelişmekte olup, fazla olan ve eşleşemeyen alfa zincirleri eritrositlerin içerisinde birikmektedir. Bu birikim membran üzerinde oksidatif stres oluşturmakta, sonucunda da hücre lizisine yol açmaktadır (Lang ve ark 2013).

### **2.3. Alfa ( $\alpha$ ) Talasemi**

Alfa talasemi, Alfa( $\alpha$ ) globin zincirlerinin az veya yetersiz sentezlenmesindeki bozukluk nedeni ile ortaya çıkan talasemi tipidir. Her bir kromozom üzerinde iki tane olmak üzere, toplam dört  $\alpha$  globin geni bulunur (Weatherall 2001). Alfa talaseminin 4 alt tipi vardır ve globin genindeki kayıp veya yokluğun sayısına göre sınıflandırılır. Bir gen defektif ya da hiç yoksa ‘Sessiz taşıyıcı’ olarak tanımlanır. Sessiz taşıyıcılarda genellikle semptom bulunmayıp tedavi gerektirmez. İki gen defektli ya da hiç yoksa ‘ $\alpha$  talasemi minör’ ya da ‘ $\alpha$  talasemi trait’ olarak adlandırılır. Alfa talasemi minörde genellikle hafif bir anemi oluşur ama tedavi gerektirmez. Üç gen de defektli ya da hiç yok ise ‘HbH hastalığı’ olarak adlandırılır. Bu alt tipe sahip hastalarda hafiften şiddetli anemiye kadar değişen derecelerde anemi görülür ve şiddetli formda kan transfüzyonu gerekebilir. Dört gen defektif ya da hiç yok ise ‘Hb barts’ adı verilir, bebekte hidrops fetalis ve ölü doğum görülür ya da bu bebekler doğumdan kısa bir süre sonra ölür (Grampurohit 2010, Ünal 2010). Alfa talasemilerde genetik olarak,  $\alpha$  globin geninde nokta mutasyondan çok, delesyonlar görülür. En az 40 tane farklı tip delesyon bulunduğu bildirilmekte olup en sık rastlanan 3,7 ve 4,2 kb delesyonlarıdır (Lanzkowsky 2005, Ünal 2010). Ülkemizde ise en yaygın 3,7 kb delesyonu görülür (Ünal 2010). Dünyada Alfa talasemi dağılımına baktığımızda falsifarum malaryasının dağılımına benzediğinden ötürü, taşıyıcıların malaryaya karşı korunduğu fikri ileri sürülmüştür (Ünal 2010).

#### **2.3.1.Sessiz (hafif) Alfa Talasemi Taşıyıcılığı**

Sessiz alfa talasemi taşıyıcılığında, dört  $\alpha$  geninden birinde parsiyel veya tama yakın delesyon olabileceği gibi fonksiyonel bozuklukta mevcuttur. Genellikle bu hastalar, klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldirler. Yeni doğan dönemi dışında sessiz alfa talasemi taşıyıcılarının tespiti ancak in-vitro Hb zincir sentezi ve DNA çalışmaları ile yapılmakta olup, HbH’li hastaların aile taraması sırasında tespit edilirler. Bu hastaların

periferik yaymasında hafif mikrositoz ve hipokromi görülebilir (Kutlu ve ark 2006, Ünal 2010).

### **2.3.2. Alfa Talasemi Taşıyıcılığı ( $\alpha$ Talasemi Trait)**

Alfa talasemi taşıyıcılığı olan hastalarda, iki  $\alpha$  geninde parsiyel veya tama yakın delesyon ya da fonksiyonel bozukluk mevcuttur. Bu hastaların hematolojik bulguları, beta talasemi taşıyıcılarındakilere benzer olup, HbA2 düzeyleri normal veya normalden düşük bulunur. Periferik kan yayması incelendiğinde eritrositlerde poikilositoz, polikromazi, anizositoz, hipokromi, mikrositoz, ve bazofilik noktalanma görülür (Kutlu ve ark 2006). Normal yenidoğan bebeklerde Hb Barts düzeyi %1 oranında saptanırken, alfa talasemi taşıyıcılığı olan bireylerde bu oran %4-6'ya çıkabilmektedir (Chan 2001). Kesin tanı ise, invitro Hb zincir sentezi ve DNA çalışmaları ile konulur (Kutlu ve ark 2006).

### **2.3.3. HbH Hastalığı**

Hb h hastalığı, alfa talasemi fenotiplerinin en ciddi ve yaşamla bağdaşabilen tiplerinden biridir. Dört  $\alpha$  geninden üçünde, parsiyel veya tam delesyon ya da fonksiyonel bozukluk mevcut olup sadece tek fonksiyonel alfa globin genine ( $--/\alpha$ ) sahip hastalardır. HbH ( $\beta_4$ ) defektif dört alfa geni nedeniyle dört beta zincirinden oluşmaktadır. Alfa globin sentezinin yapılamaması sonucu, alfa globin ile eşleşemeyen beta globin zincirlerinin artmış birikimi HbH'nin ortaya çıkmasına neden olur (Cunningham 2009). Genellikle bu hastalara çok geç yaşlarda tanı konulmakta olup, hastalarda klinik bulgu olarak, talasemi intermedia veya ondan daha da hafif bir klinik tablo görülmektedir. Genel olarak bu hastalar hafif splenomegali, safra taşı ve sarılık nedeniyle gastroenteroloji bölümüne başvururlar. Bu hastaların yüz görünümünde belirgin bir özellik bulunmayıp, büyüme-gelişme geriliği yoktur. Periferik kan yaymalarında eritrositlerde poikilositoz, anizositoz, polikromazi, hipokromi, mikrositoz, ve target hücreleri görülür. Ayrıca bu hastaların eritrositleri, brillant cresyl mavisi ile inkübe edildiğinde eritrositlerde inklüzyonların olduğu görülür. Hemogloblin elektroforezine bakıldığında %5-30 oranında değişen düzeylerde, hızlı hareket eden HbH bulunmaktadır. Kesin tanı ise, in vitro Hb incelemelerinde  $\alpha$  zincir sentezinde azalmanın gösterilmesi veya DNA çalışmaları ile konulur (Kutlu ve ark 2006, Ünal 2010).

### 2.3.4.Hb Barts (Hidrops Fetalis)

Hb Barts hastalığında, dört  $\alpha$  geninin dördünde de tam veya kısmi delesyon ya da fonksiyon kaybı bulunur ve bu durum hidrops fetalise neden olur. Hb Barts'ın oksijene olan afinitesi çok yüksek olduğu için, fetüsler genellikle hipoksiye bağlı ölü doğarlar ya da doğumdan sonraki ilk saatlerde kalp yetmezliğinden kaybedilirler (Kutlu ve ark 2006).

### 2.4. Beta( $\beta$ ) Talasemi

Beta talasemiler, beta globin genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Alfa talasemide delesyonel mutasyonlar sık görülür iken, beta talasemide ise nokta mutasyonlar daha sık görülür. Bugüne kadar yüzlerce mutasyon tanımlanmıştır ama en sık görülen 20 mutasyonlar, tüm genetik mutasyonların %80'inden fazlasını oluşturur. Coğrafi bölgelere özgü bazı mutasyonlar da görülebilmektedir (Cunningham ve ark 2009 ).

**Tablo 2.4.1.**En Sık Görülen Beta Talasemi Mutasyonları (Galanello 2010)

-87 (C-G)	FSC-8/9 (+G)	IVS-I-5 (G-C)	Cd36/37 (-T)
-30 (T-A)	Cd22 (-7bp)	IVS-I-6 (T-C)	Cd39 (C-T)
Cd 5 (-CT)	Cd30 (G-C)	IVS-I-110 (G-A)	Cd44 (-C)
FSC-6 (-A)	IVS-I-1 (G-A)	IVS-I-116 (T-G)	IVS-II-1 (G-A)
FSC-8 (-AA)	IVS-I-2 (T-A)	IVS-I-25 (-25bp)	IVS-II-745 (C-G)

Beta talasemi, genellikle otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, buna rağmen nadir de olsa otozomal dominant geçiş gösteren  $\beta$  talasemiler de bildirilmiştir. Akkraba evliliği ve doğum hızının yüksek olması nedeniyle, Türkiye'de tahminlerin üzerinde  $\beta$  talasemili çocuk doğmaktadır (Gümrük 2006).

Beta globin geni, 11. kromozomun kısa kolunda yer almakta olup tek kopyadır ve 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir. En sık nokta mutasyonlar görülmektedir. Alfa talasemide etkilenen gen sayısı ile klinik arasında korelasyon bulunmaz (Weatherall 2001, Cunningham ve ark 2009). Eğer moleküler defekt sonucu  $\beta$ -globin zincir sentezi yoksa  $\beta^0$

talasemi,  $\beta$ -globin zincir sentezi sağlanabiliyorsa  $\beta^+$  talasemiden bahsedilir (Kazazian 1990).

1970'li yıllarda, Çavdar ve Arcasoy tarafından ülkemizde sağlıklı bireylerde yapılan tarama sonucunda beta talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1 bulunmuş olup (Çavdar ve ark 1971) akdenize kıyısı olan illerimizde bu oran çok daha yüksektir (Koçak ve ark 1995). 1995-2000 yılları arasında sağlık bakanlığı tarafından Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinde bulunan 16 merkezin yaptığı tarama verileri toplanıp değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda toplam 377,399 sağlıklı kişi taranmış olup, ortalama talasemi ve anormal hemoglobin sıklığı %4,3 olarak tespit edilmiştir (Canatan 2007). Dünya Sağlık Örgütü, Herediter Hastalıklar Program başkanı Bernadette Model ve ekibi tarafından 1980 yılından beri toplanan verilere göre dünyada çeşitli bölgelere göre hemoglobinopatilerin sıklığı belirlendi. Bu veriler ışığında; Afrikada 'HbS+HbC+ $\beta$ -talasemi' olmak üzere sıklık oranı %15, Uzak doğuda 'HbE+alfa-talasemi' olmak üzere %6,5, Orta Doğuda 'HbS+ $\beta$ -talasemi' olmak üzere %5,5, Batı Pasifik bölgesinde 'alfa-talasemi+ $\beta$ -talasemi+HbE' olmak üzere %3, Amerikada 'HbS+ $\beta$ -talasemi' olmak üzere %3 ve Avrupada ' $\beta$ -talasemi' %1,5 sıklıkta bulunmuştur (Modell 2008).

Türkiye incelendiğinde otuzu aşkın mutasyon tanımlanmış olup Türkiye'de en sık görülen  $\beta$ -talasemi mutasyonları; IVS-I-110 (%40), IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları olarak bulunmuştur (Oner ve ark 1990, Başak ve ark 2011).

**Tablo 2.5.1.** Türkiye'de en sık görülen  $\beta$ -talasemi mutasyonları (Başak 2007)

Mutasyon	Tip	Türkiye'deki Genel Dağılımı %
IVS-I-110(G-A)	$\beta^+$	39,3
IVS-I-6(T-C)	$\beta^+$	10,1
FSC-8(-AA)	$\beta^o$	5
IVS-I-1(G-A)	$\beta^o$	5
IVS-II-745(C-G)	$\beta^+$	4,7
IVS-II-1 (G-A)	$\beta^o$	3,8
Cd 39(C-T)	$\beta^o$	3,1
30 (T-A)	$\beta^+$	2,2
FSC-5(-CT)	$\beta^o$	1,3
FSC-8/9(+G)	$\beta^o$	1,3

Beta talasemi hastalarına bakıldığında,  $\beta^0$  ya da  $\beta^+$  mutasyonlar olmak üzere klinik üzerine etkili iki farklı mutasyon tanımı vardır (Cunningham 2009).

1.  $\beta^0$  Talasemi: Bu hastalarda hiç  $\beta$  globin zinciri sentezlenemez ve  $\alpha_4$  tetramerleri stabil olmadığından eritrositlerin kemik iliğinde hemolizine sebep olur. Homozigot hastalarda ise talasemi majör kliniğine neden olur (Cunningham 2009).

2.  $\beta^+$  Talasemi: Bu hastalarda az miktarda da olsa  $\beta$  globin zincir sentezi bulunur. Homozigot ya da bileşik heterozigot hastalarda ise, normalin altında HbA yapımı olup talasemi intermedia fenotipi gelişir.  $\beta$  talasemide,  $\alpha$  talasemilerden farklı olarak klinik çeşitliliğin sebebi, fonksiyonel genlerin sayısı değil, mutasyonların çeşitliliğidir. Bazı mutasyonlarda  $\beta$  globin geni az oranda eksprese edilirken, birçok mutasyonda  $\beta$  globin geni hiç eksprese olmamaktadır (Musallam ve ark 2012).

Hastalarda klinik ağırlığı tek başına  $\beta$  globin miktarı değil,  $\alpha$  ve  $\beta$  globin proteinlerinin sentezindeki dengesizlik belirler. Homozigot ya da heterozigot  $\beta$  talasemi hastalarında ise,  $\alpha$  globin geninde de mutasyon olması durumunda zincirler arası dengesizlik azalır ve daha hafif klinik bulgular görülür (Cunningham ve ark 2009).

Beta ( $\beta$ ) Talasemi sınıflaması şu şekildedir:

1.  $\beta$  talasemi:

- Sessiz  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı
- $\beta$  talasemi taşıyıcılığı ( $\beta$  talasemi trait)
- $\beta$  talasemi intermedia
- $\beta$  talasemi majör

2. Beta talasemi ile birlikte olan anomal hemoglobinler:

- Hb S/  $\beta$  talasemi
- Hb E/  $\beta$  talasemi
- Hb C/  $\beta$  talasemi

3. Herediter persistan fetal Hb ve  $\beta$  talasemi

4. Otozomal dominant  $\beta$  talasemi

Beta Talasemiler ve özelliklerinden kısaca bahsedilecek olup, 'Beta Talasemi Majör' ayrı bir başlık altında ele alınacaktır.

#### **2.4.1.Sessiz $\beta$ -Talasemi Taşıyıcılığı**

$\beta$ -talaseminin sessiz taşıyıcılarında tipik olarak HbA2 düzeyi normal olup (%2-3,5) kırmızı küre indeksleri de sıklıkla normaldir. Nadirde olsa hafif bir mikrositoz görülebilir. Sessiz beta talasemi taşıyıcılarında altta yatan moleküler bir bozukluktan kaynaklanan,  $\beta$  globin sentezinde hafif bir azalma oluşur. Hastaların periferik yayması incelendiğinde bir kısmında hipokrom mikrositer eritrositler görülürken, bir kısmının kan yayması normaldir (Cunnigham ve ark 2009).

#### **2.4.2.Beta Talasemi Taşıyıcılığı ( $\beta$ -Talasemi Trait)**

Bu hastalarda  $\beta$  globin genlerinden birinde mutasyon vardır. Hastalarda tipik olarak hemoglobin elektroforezinde HbA2 düzeyi artmış olarak bulunurken (%3,5-8) (Galanello ve ark 2010) bazılarında HbF düzeyi de mutasyonla ilgili olarak yüksek (%1-5) tespit edilebilir.  $\alpha$  ve  $\beta$  genleri için heterozigot mutasyon bulunduran kişilerde ise, artmış HbF (%5-15) ve düşük HbA2 düzeyi bulunur (Ünal 2010). Folik asit ya da vitamin B12 eksikliğine sekonder gelişen megaloblastik anemilerde HbA2 yüksek bulunabilirken, demir eksikliği anemisinde HbA2 düşerek  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir (Cunnigham ve ark 2009). Tam kan sayımı incelemesinde; mikrositoz (mean corpuscular volume (MCV)<80 fl), hafif eritrositoz (>5 milyon/mm<sup>3</sup>) ve hafif bir anemi (9-12 g/dl) görülür iken periferik kan yaymasında genellikle hipokromi, mikrositoz ve target hücreleri görülür (Weatherall 2001).

Talasemi taşıyıcılığı ile karışan en sık hematolojik hastalık demir eksikliği anemisidir. Her iki hastalıkta da anemi, hipokromi ve mikrositoz görülür. Anizositozu gösteren eritrosit dağılım hacmi (RDW) demir eksikliği anemisinde artmış olarak bulunurken, talasemi taşıyıcılarında genellikle normaldir. Ayrıca transferrin saturasyonu ve ferritin değerinin düşük olması demir eksikliği anemisinde görülürken, talasemi taşıyıcılarında bu değerler normal aralıktadır (Urrechaga 2009). ‘Mentzer İndeksi’ adı verilen ve tam kan sayımındaki MCV değerinin eritrosit kitlesine bölünerek hesaplanan değer, demir eksikliği anemisi ile talasemi taşıyıcılığı ayırımında kullanılan bir diğer parametre olup (Mentzer 1973), Mentzer indeksinin; 13’den küçük olması talasemi taşıyıcılığı, büyük olması demir eksikliği anemisi lehine bir bulgudur. Talasemi taşıyıcılarında demir eksikliği, folik asit eksikliği, gebelik, araya giren hastalıklar gibi durumlarda anemi daha da derinleşebilir (Schuman ve ark 1973). Talasemi taşıyıcısı olan hastalarda demir eksikliğinin bulunması, HbA2 sentezini azaltacağından hemoglobin

elektroforezinde HbA2 normal tespit edilebilir ve bu sebeple demir eksikliği düzeltildikten sonra hemoglobin elektroforezi ile hastanın değerlendirilmesi gerekir (Alperin ve ark 1977).

### **2.4.3. Beta Talasemi İntermedia**

Bu Talasemi grubunda altta yatan moleküler defekt,  $\beta^+$  ya da sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot ya da bileşik heterozigot beraberliğidir (Rund ve ark 2005). Bu hastalarda tipik olarak enfeksiyon ve cerrahi gibi stres durumları dışında hemoglobin değerleri genellikle 7-10 gr/dl arasında seyrederken, hematokrit, MCV, MCH değerlerinde azalma, RDW'de artış görülür. Hemoglobin elektroforezinde; HbA düşük iken (%10-20), HbF yüksek bulunur (%70-80) (Cappelini ve ark 2008).

Talasemi intermedia hastalarında klinik, heterojen bir seyir gösterir. Bu hastalar erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik olabilirler. Ayrıca hastaların büyük bir kısmında transfüzyon ihtiyacı olmaksızın orta şiddette anemi de görülebilir (Musallam ve ark 2013). Daha ağır anemi ile seyreden klinik tabloya sahip hastalar ise 2-6 yaş arasında tanı alıp, aralıklı kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Bazı hastalarda ise klinik seyir ağır anemi, büyüme gelişme geriliği ve hipersplenizm şeklinde kendini gösterip düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı görülmektedir (Weatherall 2012). Talasemi intermedia hastalarında inefektif eritropoeze bağlı olarak splenomegali ve ekstramedüller hematopoez kitleleri görülebilir. Artmış demir emilimi sonucu demir birikimine sekonder hemosiderozis bulguları görülürken, artmış eritropoetik aktiviteye bağlı olarak kemik ekspansiyonu ve folik asit eksikliği meydana gelir. Azalmış doku oksijenizasyonu ve doku frajilitesindeki artışa bağlı bacak ülserleri oluşabilir. Ayrıca talasemi intermedialı hastalarda klinik tabloya eşlik edebilecek diğer bulgular ise kronik anemiye bağlı büyüme gelişme geriliği, genital organlardaki demir birikimine bağlı hipogonadizm, pankreastaki demir birikimine bağlı diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, artmış ürik asite bağlı ürik asit nefropatisidir (Musallam ve ark 2013, Weatherall 2012). Bu hastaların klinik izlemi önemli olup sağaltımda büyüme gelişme takibi, kemik yapıdaki değişiklikler ve splenomegali yönünden izlem ile gerektiğinde kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri uygulanmaktadır. Bilindiği üzere Talasemi intermedia'lı hastalarda kan transfüzyonu ihtiyacı olmadan artmış intestinal demir emilimi sebebiyle demir birikimi görülebilmektedir. Literatürde ise bu hastalara, demir birikimi yönünden düzenli serum ferritin takibi yapılması gerektiği gibi, karaciğer demir birikimlerinin karaciğer biyopsisi ya da T2\* MR görüntüleme ile izlemi önerilmektedir. Bu değerlendirmelere göre hastaların takibi sırasında demir birikiminin bu

hastalar için belirlenen eşik değerlerin üzerine çıkması halinde de, demir şelasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir (Taher ve ark 2012). Bu hastalarda bir diğer önemli nokta ise; splenektomi kan transfüzyon ihtiyacını azaltsa bile, splenektomiye bağlı gelişebilecek artmış enfeksiyon riski ve pulmoner hipertansiyon nedeniyle bunlara bağlı oluşabilecek yüksek morbidite ve mortalite riskleri açısından splenektomi mümkün olduğunca ertelenmeli görüşü hakimdir (Rivella 2012).

#### **2.4.4 Beta Talasemi ile Birlikte Olan Anormal Hemoglobinler**

Türkiye’de en sık görülen anormal hemoglobin- $\beta$  talasemi birliktelikleri, S/ $\beta$ , D/ $\beta$ , E/ $\beta$  ve C/ $\beta$  olup bunlardan klinik olarak önemli olanlar ise sıklıkla S/ $\beta$  ve E/ $\beta$  talasemilerdir (Cavdar 1970, Akar 1997).

#### **2.4.5. Herediter Persistan Fötal Hb ve Beta Talasemi**

Bu hastalar Hemoglobin F (HbF) yüksekliği ile karakterize olup görülme sıklığı bilinmemektedir. HBG1 ve HBG2 genlerinde nokta mutasyon veya  $\beta$  globin genindeki delesyonlar sonucu oluşur (Cunningham ve ark 2009).

#### **2.4.6. Otozomal Dominant Beta Talasemi**

Bu hastalar sıklıkla talasemi intermedia kliniği göstermekte olup, hafif veya orta derecede anemiye sahiptirler. Periferik kan yaymasında belirgin hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma görülürken, kemik iliğinde eritrosit öncüllerde inklüzyon cisimcikleri tespit edilir. Mutasyonların çoğunluğunun de-novo mutasyonları olması sebebiyle ebeveynlerin her ikisinin de normal olması tanıdan uzaklaştırmaz (Galanello ve ark 2010).

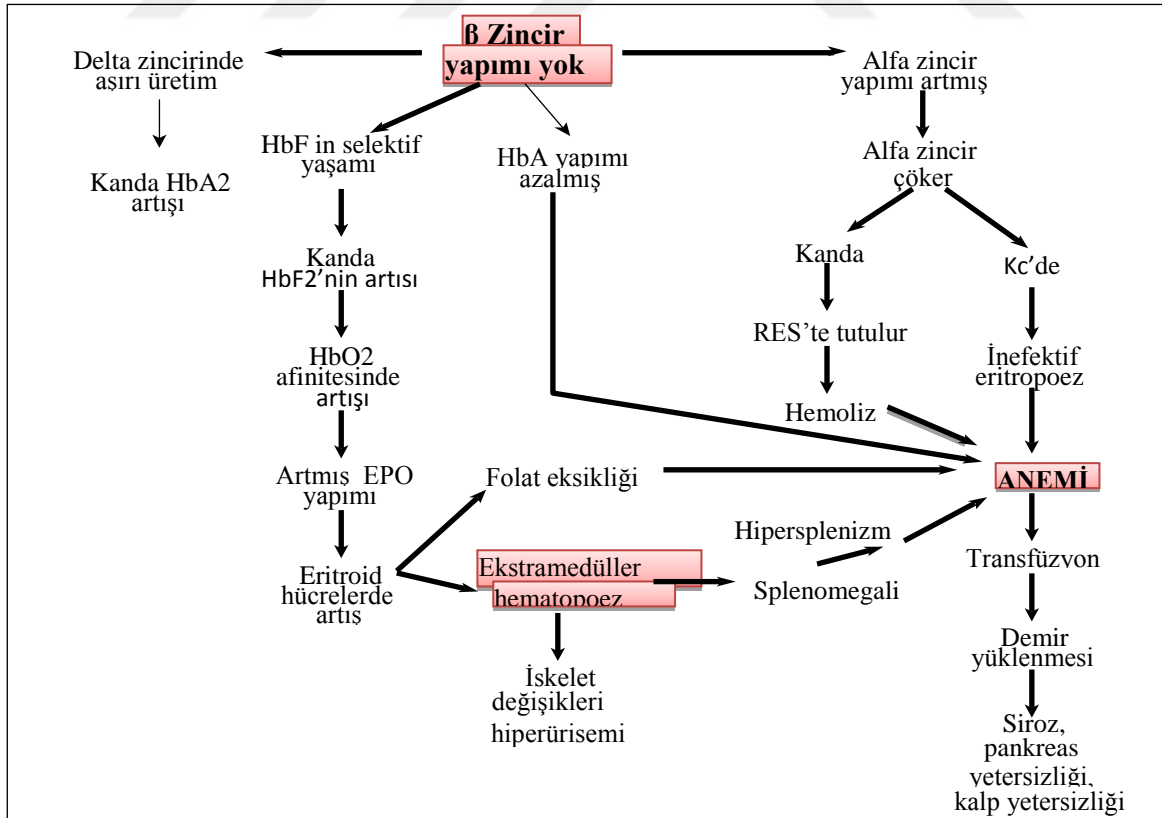
### **2.5. Beta Talasemi Majör**

Beta Talasemi Majör, her iki beta zincir geninin defektif olduğu beta talasemi sendromudur. Bu hastalar homozigot ya da bileşik-çift (compaund) heterozigot olarak mutasyon taşırlar (Weatherall 2001). Nadiren otozomal dominant kalıtılan talasemi majorlu hastalar da bulunur (Kazazian ve ark, 1992). Hastalığın klinik şiddetini, hastanın taşımış olduğu moleküler defektin şiddeti belirler. Beta globin geninde meydana gelen bazı mutasyon çeşitlerinde,  $\gamma$ -globin gen ekspresyonunda etkilenmekte olup, bireyin  $\gamma$ -globin molekülünü sentez etme yeterliliği, aynı hastada HbF ( $\alpha 2\gamma 2$ ) düzeyini arttırarak anemiyi hafifletir. Aynı şekilde bu hastalarda eşlik edecek  $\alpha$ -talasemi mutasyonu varlığında  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirleri arasındaki dengesizliğin azalmasına ve kliniğin hafiflemesine yol açar (Safaya 1989, Kanavakis ve ark 1982).  $\beta$ -talasemilerin büyük çoğunluğunda nokta mutasyonları mevcut olup 200’den fazla mutasyon gösterilmiştir. Türkiye’de birinci sıklıkta IVS-I-110

mutasyonu görülmekte ve bunu IVSI-6, FCS-8, IVS-I-6, IVSII-1, Cd39,-30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (Başak 2007).

### 2.5.1. Beta Talasemi Majörün Patofizyolojisi

Beta globin molekülü sentezinde azalma veya olmaması sonucu, eritrosit öncüllerinde beta globin ile eşleşemeyen alfa globin tetramerleri birikip çöker ve biriken alfa globin tetramerleri eritrosit öncüllerinin bölünmesini engeller. Sitoplazmadaki birikim sonucunda da mekanik ve oksidatif stres nedeniyle hücre zarı ve hücre içi iskeletinde hasar meydana gelir. Mitokondriyal fonksiyonların bozulması ile artmış kalsiyum girişi hücrenin ölümüne neden olur. Ayrıca bu tetramerler eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneğinin bozup, eritrositlerin kemik iliği ve dalakta sinüzoidlere takılıp parçalanmasına sebep olmaktadır. Hastalarda anemiye kompanse edebilmek için oluşan kemik iliğindeki artmış eritropoetik aktiviteye rağmen, eritropoetik öncüllerin kaybı sonucunda hemoglobinin sentezi ileri derecede azalır, yani 'inefektif eritropoez' oluşur. Sonuçta artmış olan medüller eritropoeze sekonder kemiklerde şekil bozuklukları ve kortikal kemiklerde incelmeler meydana gelir. Ağır inefektif eritropoez sonucunda da 'ekstramedüller' alanlarda (karaciğer, lenf nodu, dalak vb. ) ikincil eritropoez odakları meydana gelerek organomegaliler görülür (Weatherall 2001, Cunningham 2009, Rachmilewitz 2011).



Şekil-2.5.1: Beta Talasemi Majörün patofizyolojisi (Apak 2001)

### 2.5.2. Beta Talasemi Majörde Klinik:

Yenidoğan döneminde HbF yüksekliği olması nedeni ile bebeklerde doğumda beta talasemi majör ile ilgili klinik bulgu olmaz ve asemptomatiktirler. Hayatın ilk 4-6 ayı içinde,  $\gamma$  globin zincir yapımı hızlı bir şekilde azalma gösterir ve 3.aydan sonra yapılması gereken HbA( $\alpha_2\beta_2$ ),  $\beta$ -globin genindeki defekt nedeniyle yapılamaz. Bundan dolayı hastalar; anemi, beslenme güçlüğü, solukluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo alamama, büyüme ve gelişmede gerilik, karında şişlik (hepatosplenomegaliye bağlı), sık enfeksiyon gibi klinik belirtilerle hastanelere başvururlar. Eğer hastalara kan transfüzyonu zamanında yapılamaz ise anemi derinleşip kalp yetmezliği bulguları gelişir ve hastalar kalp yetmezliğinden kaybedilebilirler (Cunningham 2009, Martin 2013, Weatherall 1998, Rachmilewitz 2011, Rund 2005).

Beta talasemi majördeki patolojilerin temeli, alfa globin tetramerlerinin eritrositlerde birikmesi ve eritrositlerdeki hemoglobin eksikliği ile beraber eritrositlerin yıkıma uğramasının yol açtığı kronik bir hemolitik anemi sürecidir (Rund 2005). Hastalarda yaş ilerledikçe büyüme geriliği, maksiller kemiklerde belirginleşme, frontal kemiklerde çıkıntı ile 'talasemik yüz' olarak tarif edilen tipik bir yüz görünümü oluşur (Lanskowsky 2011) (Şekil 2.5.2.1).



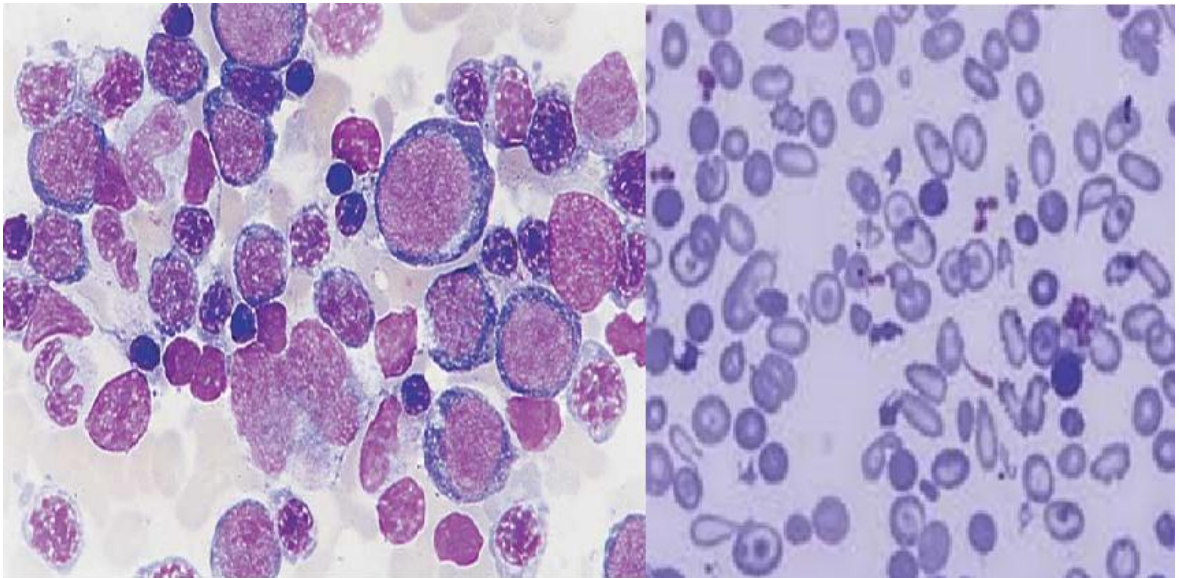
Şekil 2.5.2.1 Talasemik yüz ve Dikine duran saç görünümü

Humerus ve femur gibi uzun kemiklerde epifiz çizgilerindeki erken birleşme sonucu kemiklerde kısalma meydana gelir. Kafa kemiklerinde daha belirgin olan şekil değişiklikleri, hematopoetik dokudaki eritropoetik aktivitenin artması nedeniyle medullanın kemik aleyhine gelişmesi sonucu meydana gelir (Lanskowsky 2011).

Kemiklerdeki bu tarz değişiklikler, kostalar ve ekstremitelerdeki küçük kemiklerde de görülebilir. Kraniyumdaki değişiklikler neticesinde tabula interna ve eksternanın inceliş ayrılmaması, radyolojik olarak diploe'de kalınlaşma ve diploe içerisinde ince kemik speküllerinin genişlemesine bağlı 'dikine duran saç' (hair on end) görünümü oluşur. Ayrıca uzun ve küçük kemiklerde oluşan korteks inceliş ve beraberindeki osteoporotik süreç sık olup buna bağlı olarak patolojik kırıklar görülebilir (Izadyar 2012, Chatterjee 2012).

### 2.5.3. Beta Talasemi Majörde Laboratuvar Bulguları

Bu hastalarda derin bir anemi (2-8 g/dl) ile birlikte ağır bir mikrositoz (MCV 50-60 fl) mevcuttur. Periferik kan yayması incelendiğinde, eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz göze çarparken beraberinde gözyaşı hücreleri, bazofilik noktalanmalar, normoblastlar ve target hücreleri görülür. Kemik iliğinde ise aşırı artmış eritropoez mevcut olup eritroid/myeloid oranı artmıştır. Serum demiri belirgin şekilde artmış olup demir bağlama kapasitesi hafif artmış, transferrin saturasyonu %80 ve üzerinde olarak bulunur. Ferritin değeri de yaşa göre artmıştır (Weatherall 2001, Cunningham 2009, Galanello 2010). Hemoglobin elektroforezi; transfüzyon almayan hastalardaki genotipik özelliğe bağlı olarak HbA2 %2-7, HbA %0-80, HbF %20-100 arasında değişim gösterir. Ayrıca  $\beta^0$  talasemide HbA yoktur; hemoglobin sadece HbA2 ve HbF'den oluşur (Weatherall 2001, Cunningham 2009).



(a)

(b)

**Şekil 2.5.3.1**  $\beta$  Talasemi majörlü hastada kemik iliği(a) ve periferik yayma(b) bulguları

## **2.5.4. Beta Talasemi Majörde Tedavi**

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

### **2.5.4.1. Transfüzyon Tedavisi**

Beta talasemi major hastalarında tedavinin temel prensbini kan transfüzyonu oluşturur. Kan transfüzyonuyla beraber hastalarda hemoglobin yükselir ve anemi düzelir böylece doku hipoksisi önlenir. Buradaki amaç; normal fiziksel aktivite ile birlikte normal büyüme ve gelişmenin sağlanması, aneminin düzeltilmesi ile beraber ekstramedüller hematopoez ve kemik değişikliklerinin önlenmesidir. Bu sebeple hastalarda düzenli olarak 3-4 haftada bir kan transfüzyonları yapılır (Martin 2013).

Hastaların transfüzyon sonrası hedeflenen hemoglobin değerine göre farklı transfüzyon rejimleri mevcuttur. Sıklıkla önerilen yaklaşım, transfüzyon öncesi hemoglobinin 9,5 g/dl'nin üzerinde ve ortalama olarak 12 g/dl'ye yükseltecek şekilde yapılacak transfüzyon rejimidir. Bu yaklaşım ile hastalarda intestinal demir emiliminin azalması sağlanır, hepatosplenomegali ve kemik deformiteleri daha az görülür. Ayrıca kronik anemiye bağlı kalp yetmezliği de önlenmiş olur. Bir diğer transfüzyon programı süpertransfüzyon rejimi olup, transfüzyon öncesi hemoglobin değerinin 12 g/dl'nin üzerinde olduğu, ortalama hemoglobin değerinin 14 g/dl'nin üzerinde tutulduğu yaklaşım tipidir. Süpertransfüzyon programı ile artmış demir yükü ve buna bağlı komplikasyonların daha fazla görüleceği öngörülmekte olup bu yaklaşım artık önerilmemektedir (Cunningham 2009).

Hastalara yapılacak transfüzyon rejiminin yeterli olduğunun göstergesi, hayatın ilk dekadında büyüme ve gelişmenin normal olarak sağlanmasıdır (Cunningham 2009). Bunu sağlamak için hastalara transfüzyon öncesi hemoglobin değerinin en az 9,5 g/dl'nin üzerinde olmasını sağlayacak şekilde transfüzyon aralığı 3-5 haftada bir yapılarak, 10-20 ml/kg eritrosit süspansiyonu verilir. Ancak hastalarda tromboz riskini artırdığı için hemoglobin değeri 16 g/dl'nin üzerine çıkartılmamalıdır (Musallam 2013).

#### 2.5.4.2. Splenektomi

Yeterli derecede transfüzyon alamayıp orta derecede anemisi sebat eden hastalardaki ekstramedüler eritropoez nedeniyle splenomegali oluşur ve bunun sonucunda zamanla hipersplenizm meydana gelebilir (Cunningham 2009). Hipersplenizme sekonder artan transfüzyon gereksinimi, splenektomi endikasyonunu ortaya çıkarabilir. Splenektomi dalağın 6 cm'den büyük olması ve büyüklüğünün karında distansiyon yaratması ile birlikte transfüzyon ihtiyacının yılda 200-220 ml/kg/yıl'dan daha fazla kan olması durumlarında, 6 yaşından büyük hastalarda düşünülmelidir (Williams 1996, Saad 2011).

Splenektomi yapılan hastalarda akut dönemde portal ven trombozu görülebilir. Geç dönemde ise *Diplococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ya da *Neisseria meningitidis* enfeksiyonları görülebilecek komplikasyonlardır. Dalağın bağışıklık sistemi için önemli bir organ olması nedeniyle splenektomi sonrası dikkat edilmesi gereken önemli hususlar vardır. Bunlar; hastalarda enfeksiyon riskinin azaltılması için; splenektominin 6 yaşından sonra yapılması, operasyondan en az 15 gün önce meningokok, H. İnfluenzae ve pnömokok aşılarının yapılması ve splenektomiden sonra penisilin profilaksisi başlanması gibi hususlardır. Ayrıca Malaria'nın endemik olduğu yerlerde yaşayanlara, splenektomiden sonra sıtma profilaksisi yapılmalıdır (Williams 1996).

Splenektomiden sonra hastalarda lökositoz ve trombositoz görülebilir. Trombosit sayısı 1 milyon/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olanlarda tromboz riski nedeni ile düşük doz aspirin önerilir. Splenektomi sonrası görülebilecek pulmoner hipertansiyon hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu nedenlerden ötürü splenektomi endikasyonu konulurken çok dikkatli davranılmalıdır (Saad 2011).

#### 2.5.4.3.Şelasyon Tedavisi

Demir şelasyonu için, düzenli kan transfüzyonu 1. yılını doldurduğunda (ortalama 2 yaş civarında) ve/veya serum ferritin düzeyi 1000 mg/dl'ye ulaştığında ve/veya karaciğerdeki demir yoğunluğu 3,2 mg/g kuru ağırlığına ulaştığında tedaviye başlanılmalıdır (Cappelini 2007). Şelasyon tedavisinde desferoksamin, deferipron ve deferasiroks kullanılmaktadır. Bu ilaçların henüz 2 yaş altında kullanım onayı yoktur.

**Desferoksamin (Desferal®, DFO):** Demire afinitesi yüksek olan 6 değerlikli bir hidroksilamin türevi ilaçtır. DFO'nun 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmasıyla beraber talasemi hastalarının yaşam kaliteleri artmış olup yaşam süreleri dördüncü dekadın

ortalarına kadar uzamıştır. Hipertransfüzyon tedavisinden sonra şelasyon tedavisinin uygulamaya girmesiyle bu hastaların tedavi ve takibinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. DFO ile artmış demir yüküne sekonder olarak gelişen kalp hastalıkları geciktirilir ve önlenir. Ayrıca bu hastalarda enfeksiyona yatkınlık durumunda azaltılarak yaşam kalitesi belirgin şekilde yükselir (Marcus ve ark 1984, Ehlers 1991).

Vücutta demir atılımı esas olarak idrar ile olup, yüksek dozlarda safra yoluyla da atılır. DFO, tedavi olarak intravenöz, intramusküler veya subkutan uygulandığında aktiftir. DFO tedavisi hastalara haftada 3-7 gün, 30-40 mg/kg dozunda, 8-12 saatlik subkutan infüzyon olacak şekilde geceleri pompa ile uygulanır (Cappelini 2007, Hoffbrand 2012). Tedavi sonrası en sık görülen yan etki, uygulama yerinde oluşan eritem ve subkutan nodüller olup özellikle dikkat edilmesi gereken bir husus yüksek dozlarda nörosensöriyal tipte işitme kaybı yapabilmesidir (Albera ve ark 1988). Ayrıca tanımlanan diğer yan etkiler renk körlüğü, gece körlüğü, görmede ilerleyici yetersizlik ve görme alanı kaybıdır (De Virgiliis ve ark 1988). Bu nedenle, DFO tedavisi alan hastaların 6 ayda bir odiyometrik ve oftalmolojik muayeneleri yapılmalıdır. İskelet toksisiteleri, yersinia enterocolitica sepsisi, anafilaksi, pulmoner fibrozis'te literatürde bildirilen diğer yan etkiler olup bu yan etkiler, genellikle yüksek dozda DFO kullanan veya düşük ferritin düzeyi olup kullanmaya devam eden bireylerde görüldüğü için DFO terapötik indeks hesabının kullanılması önerilmiştir. Terapötik indeks: ortalama günlük doz (mg/kg)/ferritin < 0,025 olmalıdır (Porter 1989).

**Deferipron (Feriprox®), DFP):** talasemi majör hastalarında DFO'nun sürekli ve subkutan olarak kullanılması, özellikle ergenlerde tedaviye uyum sürecinde güçlük ve aksamalara sebep olmuş, bu durum araştırmacıları yeni oral demir şelatörleri arayışına sürüklemiştir. İlk kullanıma giren oral demir şelatörü 'Deferipron' olup 1980'li yıllarda klinik çalışmaları başlamış ve 1990 sonlarında ruhsat almıştır. Standart tedavinin yetersiz kaldığı, tolere edilemediği ve aşırı demir yükünün tedavisinde kullanılabilen bir oral demir şelatörüdür (Hoffbrand 2012). Klinik çalışmalar DFP'nin 75 mg/kg/gün dozda, bazı talasemi majör olgularında negatif demir dengesini sağlamada tek başına etkin olabildiğini buna rağmen bazı olgularda yetersiz kaldığını göstermiştir Bu durumda doz 100/mg/kg/gün'e kadar yükseltilebilir (Cohen 2003, Aydınok 2006). DFP'nin yüksek dozlarda (100mg/kg/gün), tolerabilite ve yan etki açısından standart (75/mg/kg/gün) uygulamadan farkı bulunamamıştır (Pennell ve ark 2006).

DFP demir ile kompleks oluşturarak lipofilik olması nedeniyle membrandan kolaylıkla geçip dokulardaki toksik demirin atılmasını sağlar. DFP'nin DFO'ya göre

kalpteki demiri daha iyi atarak azalttığı gösterilmiştir (Piga 2003, Borgna-Pignatti ve ark 2006). DFP' nin en önemli yan etkileri ise nötropeni (%5), agranülositoz (%0,6), kas ve kemik ağrıları (%10), gastrointestinal sistem (%6) yan etkilerdir (Cohen ve ark 2000). Bu hastalarda agranülositoz açısından haftalık olarak kan sayımı önerilir (Cappelini 2007).

**Kombinasyon tedavisi:** Bu tedavinin sadece 6 yaş üstünde onayı bulunmaktadır. Transferrinden DFP ile alınan demir, DFO'ya götürülerek, normalde DFO'nun etki etmediği yerlerden sinerjistik etki ile demirin atılımı sağlanır (Devanur 2008). Uluslararası oral şelatörler komitesi tarafından açıklanan bildiride; haftada 7 gün DFP (80-120 mg/kg/gün, 3 dozda) ve 3 gece DFO (40-60 mg/kg/gün) ile yapılan kombinasyon tedavisinin, kalp ve diğer organlarda demir atılımında hızlı, etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Özellikle DFO'ya uyumsuz olan, DFP'nin tek başına etkin olmadığı, demir yükünün hızla azaltılması gereken hastalara (kök hücre transplantasyonu öncesi ya da ağır kardiyak yükü olan hastalar için) önerilmektedir (Cappelini 2007).

**Deferasiroks (Exjade®, DFX):** Bu ilaç transfüzyona bağlı hemosiderozisi olan iki yaş ve üzeri hastaların tedavisinde kullanılmak üzere 2005 yılında onay almıştır. DFX ve metabolitlerinin vücuttan itrahi dışkı yoluyla olur. Tedavi için başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür (Hoffbrand 2012). DFX oral yoldan günde bir kez alınan bir demir şelatörüdür. Tablet metalik olmayan bir karıştırıcı ile su içinde çözülerek yemeklerden önce tüketilir. DFX'in uzun plazma yarı ömrü bulunur. Günde bir kere oral olarak alınması ile labil plazma demirinin 24 saat boyunca şelatlanmasını sağlar. DFX'in en sık görülen yan etkileri; deri döküntüsü (%10,8), serum kreatininde hafif artma (%38), gastrointestinal sistem (GİS) (%15,2) yakınmalarıdır (Galanello ve ark 2003).

DFX'in, önemli bir özelliği; kalp hücreleri ve subsellüler kompartmanlara girerek kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırabilmesidir. Literatürdeki yeni yayınlar, DFX'in önerilen 20-30 mg/kg dozunun idame demir (transfüzyonla gelen rutin demir yükü) atılımını sağladığını, kardiyak demir birikimi yoğun olan hastalarda ilaç dozunun 40 mg/kg'a arttırılmasının yararlı olacağını belirtmektedirler (Taher ve ark 2010, Pennell ve ark 2012). Literatürdeki yayınlara bakıldığında, bir ve iki yıllık tedavi dönemlerinden sonra myokardiyal T2\* üzerindeki etkilerle ilgili retrospektif bir analizde, daha önce anormal T2\* değerlerine sahip hastaların çoğunda T2\*'de iyileşmeye işaret edilmiştir. Normal LVEF değerlerine sahip hastalara bakıldığında ise, bir yıl içinde bu değerlerde bir değişiklik gözlenmemiştir (Porter 2005).

**Tablo 2.5.4.3.1:** Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri (Hoffbrand 2012)

	<b>Desferoksamin (DFO)</b>	<b>Deferipron (DFP)</b>	<b>Deferasiroks (DFX)</b>
<b>Molekül ağırlığı(dalton)</b>	560	139	373
<b>Doz</b>	40 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
<b>Uygulama</b>	Subkutan ya da İV Sürekli infüzyon	Oral günde 3 defa	Oral günde 1 defa
<b>Yarı Ömrü</b>	20 dakika	1-3 saat	8-16 saat
<b>Atılımı</b>	İdrar, fekal	İdrar	Fekal
<b>Kardiyak demire etkisi</b>	Uyum sorunu, sürekli infüzyon daha etkin	En etkin, Kalp yetmezliğinde DFO ile uygulanır.	Kardiyak demiri 3 yıl içinde uzaklaştırır.
<b>Yan etkiler</b>	Lokal reaksiyon, alerji, Kemik bozukluğu, İşitme ve retinal sorunlar, Yersinia enfeksiyonu	GİS* yan etkileri, Agranülositoz, Karaciğer enzim yüksekliği, nötropeni, artralji.	GİS* yan etkileri, döküntü, Karaciğer enzim yüksekliği, Renal yan etkiler.
<b>Avantaj</b>	36 yıllık deneyim	Kardiyak demiri en iyi uzaklaştırması	Günde bir uygulama
<b>Dezavantaj</b>	Uygulama ve uyum zorluğu	İlk yılda haftalık kan sayımı takibi	Pahalı

\*GİS: Gastrointestinal sistem

#### **2.5.4.4. Vitamin ve Eser Element tedavileri:**

**Vitamin E:** Vitamin E eksikliği, beta talasemi majörlü hastalarda sık görülmekte olup, hemolize katkıda bulunabilir. Alfa-tokoferol ya da bir diğer adıyla Vitamin E, bir antioksidan olup membran lipidlerini aşırı demir yükü nedeniyle meydana gelen serbest radikallere karşı korur. Demir yükü olan hastalara hücreleri demir toksisitesinden koruması için profilaktik olarak vitamin E verilmesi önerilebilir. Her ne kadar kliniklerde kullanılsa da etkinliği ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur (Andrews 2009).

**Folik Asit:** Talasemi majörlü hastalarda sekonder olarak oluşan folik asit eksikliği sık görülür ve bu durum megaloblastik anemiye yol açar. Folik asit eksikliğinin nedenleri diyetle yetersiz alım, azalmış intestinal emilim ya da kemik iliğinde artmış eritropoeze bağlı artmış gereksinim olabilir. Bu hastalara 1 mg/gün dozunda folik asit desteği verilmesi yarar sağlayabilir (Andrews 2009).

**Vitamin C:** Demir metabolizması ve şelasyon tedavisinde vitamin C'nin rolü karışık olup ters etkilidir. Özellikle C vitamini düşük olan bireylerde, C vitamini desteği DFO'nun demir atıcı etkisini arttırmaktadır. Ferritinin hemosiderine dönüşüm hızını geciktirip demirin şelasyon için daha uygun formda kalmasına olanak sağlar. Ancak bunun tam tersine, bağırsaklardan demir emilimini ve demirin yarattığı lipit peroksidasyonunu artırır (Cohen 1981, Miller 1989). Özellikle demir yükü fazla olan hastalarda vitamin C destek tedavisi ile kardiyak fonksiyonların dahada bozulduğu gözlenmiştir (Nienhuis 1981).

**Çinko:** Özellikle yüksek doz DFO uygulanması sırasında eser elementlerden biri olan çinko'nun eksikliği görülebilir (Ridley 1982).

#### **2.5.4.5. HbF Düzeyini Arttıran İlaçlar**

Teorik olarak talasemi majörlü hastalarda Hidroksiüre, 5-azasidin gibi ilaçlar HbF düzeyini artırarak aneminin şiddetini hafifletip, transfüzyon ihtiyacını azaltabilir. Ancak talasemili hastalarda hidroksiürenin etkinliği düşük olup kişisel farklılıklar gösterir (Hajjar 1994). 5-Azasidinin bazı talasemi hastalarında etkinliği gösterilmiş ama kanserojen olması nedeniyle kullanımını kısıtlanmıştır (Darmon 1984).

#### **2.5.4.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

Bugün için Beta Talasemi majör hastalarında tam kür sağlayan tek tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre naklidir. İlk kez 1982 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından kemik iliği nakli ile talasemi majörlü bir hastada tam olarak kür elde edilmiştir (Thomas 1982). Bu tarihten itibaren çok sayıda başarılı kemik iliği nakli yapılmıştır. Akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde komplikasyon oranı çok yüksektir. Bundan dolayı Human Leucocyte Antigene (HLA) uyumlu kardeşlerden kemik iliği nakli önerilmektedir. Buna rağmen akraba dışı HLA uyumlu ya da haploidentik donörden yapılan başarılı nakiller de bildirilmiştir (Lucarelli ve ark 1990, Dini 1999). Bugün için Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği; talasemi majörlü hastalar

için hematopoetik kök hücre naklini, sadece HLA uyumlu aile içi donörden önermektedir (Apperley 2008). Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ya da kord kanı kullanılabilir (Miniero 1998).

Talasemili hastalarda nakil başarısını etkileyen ve Pesaro kriterleri (Lucarelli 1998) olarak bilinen faktörler;

- 1.Hepatomegali (Kosta kenarından 2 cm den daha fazla),
- 2.Portal fibrozis (Pre-transplant yapılan biyopsilerde),
- 3.Şelasyon tedavisine uyum (İlk transfüzyondan sonraki 18 ay içinde başlanan ve haftada en az 5 gün 8-12 saatlik s.c. infüzyon uygulayan hastalar düzenli demir şelasyonu almış kabul edilir).

Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup Hastalar (Sınıf I) : Risk faktörlerinden hiçbiri yok,
2. Grup Hastalar (Sınıf II) : 1-2 risk faktörü olanlar,
3. Grup Hastalar (Sınıf III): Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.

Lucarelli ve arkadaşlarının ‘Pesaro kriterleri’ olarak bilinen bu kriterleri, talasemi majör hastalarının transplant öncesi değerlendirilmesinde birçok merkez tarafından uygun bulunarak, günümüzde transplant öncesi hastaların risk sınıflamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Düzenli şelasyon tedavisi alan, karaciğer büyüklüğü ve fonksiyonları normal olan, kardiyak komplikasyonları olmayan hastalarda, transplantasyon daha başarılı olmaktadır. Ancak hepatik fibrozisi bulunan ve demir yükü fazla olan hastalarda ise başarı oranı düşmektedir(Lucarelli ve ark 1990).

**Tablo 2.5.4.6.1 Kök Hücre Naklinde Risk Sınıflaması (Lucarelli 1997)**

	<b>Şelasyon</b>	<b>Hepatomegali</b>	<b>Fibrozis</b>	<b>Başarı Oranları</b>
<b>Sınıf I (Hafif risk)</b>	Düzenli	Yok	Yok	%91-93
<b>Sınıf II (Orta risk)</b>	Düzenli/düzensiz	+/-	+/-	%83-87
<b>Sınıf III (Ağır risk)</b>	Düzensiz	Var	Var	%58-79

Çocuk hastalarda başarı oranları erişkinlere göre daha yüksek olduğu için kemik iliği nakli erken bir yaşta uyumlu kardeşten ve demir yüküne bağlı komplikasyonlar

oluşmadan yapılmalıdır. Nakil yapılan hastaların %5-8'inde kronik GVHD meydana gelmekte olup, bir kısmında kimerizm görülmekte ve bu hastaların %30'unda iki yıl içinde doku reddi gerçekleşmektedir (Gaziev 2005). Nakil sonrası uzun vadeli izlemde, temel hastalıkla bağlantılı çoklu sistem problemlerinin (aşırı demir yükü, ergenlikteki gelişim, büyüme, endokrin yetersizlikler vb.) ilerlemesinin takibi açısından özellikle önemlidir. Yayınlanan birçok raporda aşırı demir yükü, kronik hepatit, kalp fonksiyonları ve endokrin yetmezliklerin nakilden sonraki süreçte daha kolay tedavi edildiği ve bazen hasarlı organların iyileşebildiği yönünde görüş bildirmiştir. Nakilden sonra fazla demirin uzaklaştırılması önemli olup tekrarlı veneseksiyon (14 gün aralıklar ile 6 ml/kg kan alınması) ile yapılmaktadır (Angelucci 1997).

#### **2.5.4.7. Gen Tedavisi**

Talasemide gelecekte ümit vaat eden tam kür sağlayabilecek bir tedavi yöntemi olup tartışmalıdır. Hematopoetik kök hücrelere lentiviral ajanlarla sağlam genin transferi ile hayvan modellerinde başarılı gen nakilleri bildirilmiştir (Rivella 2003). İnsanlarda ilk başarılı gen transferi ise 2010 yılında Leboulch ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Gen tedavisine yönelik stratejiler,  $\gamma$ -globin/ $\beta$ -LCR içeren lentiviral vektörlerle, ya da endojen  $\gamma$  anlatımını yapay transkripsiyon faktörleriyle yükseltme yönündedir; her iki yöntem halen gelişme aşamasındadır (Cavazzana-Calvo ve ark 2010).

#### **2.5.4.8. Prenatal Tanı ve Talaseminin Önlenmesi**

Hemoglobinopatiler, moleküler seviyede tanı konulabilen genetik hastalıklardandır. Prenatal Tanı fetusun hastalıklarına intrauterin dönemde tanı konulmasıdır. Hemoglobinopatili çocuk doğumlarının önlenmesinde, her iki eşin de taşıyıcı olduğu ailelerin saptanması ve bu çiftlerin hamileliklerin erken döneminde prenatal tanı yaptırmaları için belirli merkezlere başvurularının sağlanması önem arzeder. Bu nedenle ülkemizde hemoglobinopati insidansının yüksek olduğu yerleşim yerlerinde, evlenecek olan çiftlerin talasemi ve orak hücreli anemi açısından taranması önerilmektedir. Moleküler düzeyde prenatal tanı, genetik mutasyonun bilinmediği durumlarda yapılamadığı için, prenatal tanı isteyen aileler gebelikten önce genetik danışma almalı ve ailedeki özgün hastalığın tanısı için gereken tetkikler yapılmalıdır (Beksac 2011). Hemoglobinopatilerde ilk prenatal tanı 1976 yılında yapılmış olup, fetal fibroblastlardan elde DNA ile hibridizasyon yapılarak alfa talasemi tanısı konulmuş ve bu hastalıkların sık

görüldüğü ülkelerde hızlı bir şekilde uygulamaya girmiştir (Kan ve ark 1976). Prenatal tanıda önceleri in vitro hemoglobin sentezi kullanılmış 1981 yılından itibaren DNA incelenmesi ile tanı konulmaya başlanmıştır. 1986 yılından sonra otomatik PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) tekniğinin devreye girmesi ile DNA yöntemleri invitro hemoglobin sentezinin yerini almıştır (Patrinos 2005).

Hemoglobinopati prenatal tanısı iki şekilde yapılmakta olup bunlar invaziv ve noninvazif yöntemlerdir. Çocuk ya da bulunduğu ortama yapılan tanısal müdahalelere 'invazif yöntemler' denir. İnvazif yöntemler; Koryonik villus örnekleme (Chorionic Villus Sampling=CVS), Amniosentez (AS), Kordosentez (Fetal Blood Sampling=FBS)'dir. Bebeğin bulunduğu ortama herhangi bir müdahale yapmadan uygulanan testlere ise 'noninvazif yöntemler' adı verilmekte olup bunlar; Maternal dolaşımında fetal hücreler, Preimplantasyon genetik tanısıdır (PGD) (Mümüşoğlu ve ark 2010).

Koryon villus örneklemesinde (CVS), fetus ile aynı genetik yapıda olan plasenta incelenir ve fetus hakkında bilgi edinilir. Doku elde edilirken transabdominal veya transservikal olmak üzere iki yöntem kullanılır. Prenatal dönemde CVS ya da biyopsi en ideal olarak 9. ve 11. gebelik haftalarında yapılmaktadır (Evans 2005).

Amniosentez, amniotik sıvıdaki fetal hücreler alınır ve hücre kültürlerine tabi tutulur. Amniotik sıvıdan yaklaşık 18-20 ml kadar alınıp elde edilen hücre kültüründeki hücrelerde kromozom ya da DNA analizi yapılır. Amniyosentez rutin olarak prenatal dönemde 16. ve 20. gebelik haftalarında uygulanır. Bu uygulamanın en önemli riski, %0,3 ile 1 arasında gebelik kaybına yol açabilmesidir (Eisenberg 2002). Amniosentez ortalama 2-3 hafta sonra sonuç vermekte olup bu hücrenin kültür ortamındaki cevabına bağlıdır. Amniyosentezin gebeliğin ilerleyen haftalarında yapılması nedeniyle geç sonuç verdiğinden fetal DNA eldesinde ilk tercih CVS yöntemidir (Mümüşoğlu ve ark 2010).

Kordosentez yöntemi ile gebeliğin 18-22. haftaları arasında ultrasonografi eşliğinde invitro hemoglobin sentezi için fetal kan alınmaktadır. Alınan fetal kan örneği anne kanı ile kontamine olabilmektedir. Bunun tespiti için elektronik kan sayımı ve Kleihauer Betke tekniği ile fetal boyama yapılmaktadır. Kolon kromatografisi ile hemoglobin alfa, beta ve gama globin zincirlerine ayrılarak bu bölgelerdeki radyoaktivite oranlarına bakılıp fetüsün normal, taşıyıcı veya hasta olup olmadığına karar verilir. Teknolojik gelişmeler ışığında son yıllarda artık HPLC (High Performance Liquid Chromatography) tekniği kullanılmakta ve prenatal tanı yapılabilmektedir (Mümüşoğlu ve ark 2010).

Maternal kanda fetal hücrelerin varlığı yıllar önce gösterilmiş olup oldukça ilgi çeken invazif olmayan bir yöntemdir. Fetal DNA derivelere materno olanlara göre

küçük olması yöntem için ana esastır. Erken ve geç gebelik döneminde maternal kandaki DNA' nın %3-6'sı fetal kaynaklıdır (Lo 1998). İlk kez 2000 yılında bu yöntemle tek genli hastalık mutasyonu tanımlanmıştır (Amicucci 2000).

Talasemide Preimplantasyon Genetik Tanı uygulaması ilk kez 1998 yılında bildirilmiştir. Bu yöntem ile maturasyon gösteren fertilize oositlerden 1. ve 2. Polar cisimcikler alınarak veya 3. gün embriyodan hücre alınarak PCR tekniği ile hastalıklı olmayan embriyolar implante edilmektedir. Etik, legal ve sosyal nedenlerle abortusa gidilemeyen riskli gebeliklerde bu yöntem uygulanabilir fakat henüz çok kısıtlı sayıda merkez tarafından yapılmakta olup rutin uygulamaya henüz girmemiştir (Gümrük 2001).

## **2.5.5.Beta Talasemi Majörde Komplikasyonlar**

### **2.5.5.1.Transfüzyon Tedavisi Komplikasyonları**

**a)Allerjik / Anafilaktik Reaksiyonlar:** bu tip reaksiyon plazma proteinlerinden kaynaklanıp IgE aracılığı ile oluşur. Hafif veya ağır olabilir; ürtiker, döküntü ve kaşıntı şeklinde hafifi reaksiyonlara sebep olabilirken, ağır reaksiyonlar olarak da stridor, bronkospazm, hipotansiyon ya da ölüme sebep olabilir.

**b)Febril Transfüzyon Reaksiyonu:** En sık görülen transfüzyon reaksiyonlarından biri olup transfüzyon ile geçen lökositlere bağlı olarak, transfüzyonu izleyen 30. dakika ile birkaç saat arasında meydana gelir (Musallam 2013).

**c)Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı (TRALI):** Transfüzyondan sonra genellikle ilk altı saat içerisinde görülür. Donördeki lökosit antikorlarının alıcıdaki lökosit antijenleri ile reaksiyonu sonucu oluşan küçük agregatlar pulmoner mikrosirkülasyonda tıkaçlara yol açıp; takipne, taşikardi, siyanoz, dispne ve ateşle kendini gösterir (Miller 2005).

**d)Transfüzyona bağlı Greft Versus Host Hastalığı (GVHD):** Transfüzyon sırasında alıcının bağışıklık sisteminin bozuk olduğu bir durumda, donörün T hücrelerinin hastanın dokularına saldırması sonucu meydana gelir. Talasemik hastaların bağışıklık sisteminde ağır bir selüler defekt olmadığından dolayı GVHD çok nadir görülür.

**e)Volüm Yüklenmesi**

**f)Transfüzyon Sonrası Purpura**

**g)Akut Hemolitik Reaksiyon:** Donörün eritrositlerindeki herhangi bir antijenle, alıcıda bu antijene karşı bulunan antikorun reaksiyonu sonucu meydana gelir.

**h)Geç Hemolitik Reaksiyon:** Önceden kan transfüzyonu yapılmış veya gebelik nedeniyle duyarlanmış alıcıda Rh, Kidd, Kell, Duffy alt grup eritrosit antijenlerine karşı gelişen Ig G antikorları neden olup daha sonraki transfüzyonlarda gecikmiş hemolize sebep olur (Solanki 1999).

**ı)Transfüzyon İlişkili Enfeksiyon Bulaşı:** Viral (HIV, HCV, HBV, HTLV1, Batı Nil virüsü), bakteriyel, parazitler, Creutzfeld-Jacob hastalığı bulaşabilir.

**i)Hemosiderozis:** Normal bir insanda, vücuttaki toplam demir miktarı; erkeklerde 3,5 g, kadınlarda ise 2,5 g olup ortalama olarak hergün 1-2 mg/gün demir gastrointestinal sistemden absorbe edilir. Vücuttaki demiri atan fizyolojik mekanizmalar mensturasyon ve mukozal dökülmelerdir. Talasemi majörde; hemosiderozisin ana nedeni transfüzyona bağlı olarak görülen demir yüklenmesidir. Talasemi intermediada ise; gastrointestinal sistemden artmış olan demir emilimine bağlı demir yüklenmesi daha çok görülür (Capellini 2007). 1 ml saf eritrosit (Hematokrit: %100) ortalama olarak 1,08 mg demir içermesi nedeni ile ortalama bir donör ünite eritrosit süspansiyonununun 200 mg demir içerdiği kabul edilir. Ortalama olarak hastaların 3-4 haftada bir transfüze edildiği düşünülürse, bir yılda 100-200 ml/kg transfüzyonla hastanın aldığı yıllık demir miktarı 1106-2320 mg/kg kadardır. Bu değer de günlük 0,32-0,64 mg/kg demir yüklenmesine karşılık gelmektedir (Porter 2001). Hastaların demir yükü ve transfüzyon ihtiyacının doğru olarak hesaplanması; hastanın şelasyon tedavisinin etkinliğinin takibi, hemosiderozisin yönetimi, splenektomi kararının verilmesi açısından önem taşır. Ayrıca yetersiz transfüzyon alan hastalarda artmış intestinal emilim sebebiyle günlük 3-5 mg, yıllık 1-2 g ek bir demir yükü oluşmaktadır (Capellini 2007).

**Hemosiderozisin Patofizyolojisi:** Normalde demir plazmada transferrin ile taşınır, fakat transferrinin demir bağlama kapasitesi sınırlıdır. Transferrin doygun hale geldiği zaman transferrine bağlı olmayan (nontransferrin bound iron-NTBI) serbest demir açığa çıkar. NTBI heterojen bir grup olup demir sitrat monomerleri, oligomerleri, polimerleri şeklinde bulunur. Deneysel modellerde NTBI'nın transferrine bağlı demirden 200 kat daha hızlı karaciğer ve kalp tarafından hücre içine alındığı tespit edilmiştir. Hücre içi ferritinin bağlama kapasitesini aşan ve yüksek oranda bulunan labil hücre içi demiri (LPI); hücreler

için en toksik form olup aynı zamanda demir şelatörleri içinde en uygun formdur. Labil hücre içi demir; serbest oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olarak membran lipidlerinin peroksidasyonuna yol açar ve böylece organellerde (lizozom, sarkoplazmik retikulum, mitokondride) fonksiyon bozukluğuna neden olur. Ayrıca DNA'yı bozarak apoptozis ve fibrozisi uyarır (Rachmilewitz 2011, Porter 2009).

Hepsidin, vücutta bir hormon olup karaciğerden sentezlenir ve demir dengesini ayarlar. Vücuttaki demir miktarının artmasıyla hepsidin hormonu sentezi artar. Artan hepsidin; hepsidin reseptörü olan ferroportine bağlanır ve ferroportin hücre yüzey reseptör sayısı azalır. Bu şekilde; hücre içine demir alınımı, intestinal demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı azalır (Gardenghi 2010). Ferroportin ince barsakta, plasentada, retikuloendotelial sistem makrofajlarında ve karaciğer hücrelerinde bulunur (Finch 1994). Sağlıklı bireylerde demir fazlalığında hepsidin sentezi artar fakat, talasemi majörde bu mekanizma tersine olarak çalışır. İnefektif eritropoezde apoptozise uğrayan eritroid prekürsörlerden salınan büyüme faktörleri GDF-15 ve TWSG1(twisted gastrulation protein-1)'in talasemili hastalarda arttığı ve hepsidin sentezini azalttığı gösterilmiştir. Düzenli transfüzyon ile inefektif eritropoezin baskılanır ve böylece hepsidin sentezi artar (Porter 2009, Gardenghi 2010, Tanno ve ark 2007).

### **2.5.5.2.Hepatik Komplikasyonlar**

Progresif olarak depolanan demir selüler toksisiteye neden olsa da, hepatosit hasarı ve fibrozisten sorumlu patofizyolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Hepatosit hasarına neden olarak; lizozomal frajilitenin artması, mitokondriyal oksidatif metabolizmanın azalması, lipid peroksidasyonunun organel membranlarına hasar vermesi ve mikrozomal enzimlerin bozulması olarak gösterilebilir (Capellini 2008, Lang 2013, Angelucci 2000). Karaciğer, demir homeostazında önemli bir rol oynayan organdır. Vücutta biriken fazla demir karaciğerde ilk olarak Kupffer hücrelerinde birikir. Ancak artan transfüzyon ihtiyacı sebebiyle oluşan ve giderek artan düzeydeki demir birikimi hepatik parankim hücrelerine taşar ve bu durum önce fibrozise sonra siroza neden olur (Gümrük 1995). Talasemi hastalarında transfüzyon ile bulaşan virüslere sekonder olarak gelişen viral hepatitler de karaciğer hasarlanmasına neden olur. Talasemi majorlü hastalarda karaciğerdeki demir birikimi nedeniyle Kronik Hepatit C (HCV) enfeksiyonu daha ağır seyrettiği için, HCV'li hastalarda demir birikimi kontrolü daha etkin yapılmaya çalışılmalıdır (Cunningham 2009, Capellini 2008).

### 2.5.5.3. Endokrinolojik Komplikasyonlar

Hemoglobinopatiler içinde talasemiler, endokrin komplikasyonların en sık görüldüğü hastalık grubudur. Özellikle 10 yaşından sonra talasemili olguların endokrin komplikasyonlar açısından mutlaka düzenli aralıklarla taranması önerilmektedir. Endokrin komplikasyonlar ile ilişkili en önemli risk faktörü, aşırı demir yükünün yarattığı endokrin organ disfonksiyonlarıdır (Sangün 2010).

Bu olgularda sık görülen endokrin komplikasyonlar ise sırasıyla boy kısalığı, puberte gecikmesi, hipogonadizm, osteoporozun başta geldiği kemik hastalıkları, diabetes mellitus, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir (Sangün 2010).

**a) Büyüme Geriliği:** Güler ve arkadaşlarının talasemili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada en sık görülen endokrinolojik komplikasyon büyüme geriliği olarak belirtilmiştir (Güler ve ark 1999). Talasemi majörlü hastalarda büyüme geriliği ve puberte gecikmesi sık görülür. Hastalara düzenli transfüzyon rejimlerinin uygulanması ile özellikle erken yıllarda büyümedeki bozulmanın önüne geçilir. Fakat hastaların çoğunda sağlıklı yaşlıları gibi hedef boya tam olarak ulaşma nadir görülür. Talasemi majörlü hastalardaki büyüme geriliğinin sebepleri olarak multipl endokrin anomaliler, DFO tedavisinin etkisi ve aneminin neden olduğu düşünülmekte ama buna rağmen çelişkili sonuçlar da bildirilmektedir (Fuchs 1997). Hastalarda kronik aneminin yol açtığı kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeni ile kalori ihtiyacında artma ve beslenme yetersizliği bu hastalarda boy kısalığının nedenleri arasında ön sırada gelir. Talasemi majörlü hastalarda demir yükündeki artışa bağlı hipotalamo-hipofizer dokulardaki demşr toksisitesi sonucu oluşan büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi, hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme sıçramasının yapılamaması ve psikososyal faktörler boy kısalığındaki etken maddeler olarak sayılmaktadır (Sangün 2010). Güler ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada talasemi majörlü hastaların %82,8'inde IGF-1 (İnsülin like growth factor-1) kan düzeyleri düşük olarak bulunmuş ve bu hastalardaki somatomedinlerin karaciğerde sentezinde yetersizlik olduğu görüşü ortaya atılmıştır (Güler ve ark 1999). Ayrıca bu hastalarda kronik malnütrisyondan da büyüme geriliğine neden olduğu belirtilmiştir (Fuchs 1997).

Talasemi majörde büyüme bozukluğu ile ilişkili bir diğer faktör ise, oral demir şelatörlerinden sıkça kullanılmakta olan DFO'dur. Desferoksamin tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla kemik toksisitesine yol açmaktadır. Eser elementlerden çinko

eksikliğine yol açtığı ve yüksek dozlarda büyüme kıkırdakları üzerine toksik etkilerinden dolayı büyümeyi olumsuz yönde etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur (Sangün 2010).

**b) Gecikmiş Ergenlik ve Hipogonadizm:** Gecikmiş puberte kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşa ulaşılmasına karşın, ikincil cinsiyet özelliklerinin (kızlarda meme gelişiminin, erkeklerde testis hacimlerinin  $\geq 4\text{mL}$ ) başlamamış olması olarak tanımlanır (Pinyerd 2005). Talasemili olgularda puberte gecikmesi sık görülmekte olup, bu durumun hipotalamus ve gonadlarda demir birikimi ve gonadotropin salgılayan hücrelerin demire özel bir afinitesi sonucu olduğu düşünülmektedir (Sangün 2010). Talasemi majörlü hastalarda primer ve sekonder hipogonadizme sekonder cinsel gelişim bozukluğunun %38 ile %77 arasında gözlemlendiği rapor edilmiştir (Güler ve ark 1999, Shamshirsaz ve ark 2003). Özellikle kızlarda şelasyon tedavisinin iyi yönetilmesinin puberte gecikmesini önlemede önemli bir faktör olduğu belirtilmekle beraber, pubertal gelişimi yüksek ferritin düzeylerinin negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (Sangün 2010).

**c) Hipotiroidizm:** Talasemi majörlü vakalarda artmış demir yükünün indüklediği hasara karşı, tiroid aksının gonadal aksa göre daha az duyarlı olduğu, bu aksın santral komponentinde hasar gelişmeden önce tiroid bezinde hasar oluşmadığı ve literatürdeki değişik serilerde vakaların %1,7-60'ında tiroid fonksiyonlarında bozukluk görüldüğü bildirilmiştir. Her ne kadar değişik serilerde farklı oranlar bildirilmişse de, talasemi majörde belirgin hipotiroidizm görülme sıklığının düşük olduğu, subklinik hipotiroidizmin ise daha sık görüldüğü bilinmektedir. Talasemi majör hastalarında görülen tiroid fonksiyon bozukluğunun; hasta yaşı, transfüze edilen kan miktarı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve demir yüklenmesi ile ilişkili olduğu ve bunların tiroid hasarından sorumlu olabileceği kaydedilmiştir (Güler ve ark 1999, Shamshirsaz ve ark 2003).

**d) Hipoparatiroidizm:** Talasemi majörlü hastalarda artmış demir yükünün paratiroid bezlerinde serbest radikalleri arttırarak mitokondriyal ve lizozomal membran hasarı ve toksisitesi nedeniyle parathormon salgılanmasındaki bozulma sonucu hipoparatiroidizm oluşur (Sangün 2010). Talasemi majörde %0,22-2,5 arasında görüldüğü rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda talasemi majörlü vakalarda alkalen fosfataz (ALP) ve fosfor (P) düzeylerinin, aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklara nazaran anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Güler ve ark 1999).

**e) Diyabet:** Talasemi majörlü hastalarda diabetes mellitus görülme nedeninin glukoz metabolizmasında kalıtsal bir defektin değil, insülin direnci ve insülin eksikliğinin kombine etkisi sonucu olduğu belirtilmekte olup, insülin eksikliğinin muhtemelen pankreas dokusunda bulunan  $\beta$ -hücrelerinin tükenmesi ve pankreas adacık hücrelerinde demir

birikimi ve toksisitesi sonucu geliştiği kaydedilmiştir. Diabetes mellitus, özellikle sık transfüzyon yapılan talasemi majörlü hastalarda ortaya çıktığı ve görülme sıklığının %0,6–5 arasında değiştiği bildirilmiştir (Güler ve ark 1999).

**f) Adrenal Yetmezlik:** Talasemi majörlü hastalarda demir birikiminin yol açtığı, hipofiz-adrenal aksındaki adrenokortikotropin (ACTH) hormon eksikliği ve azalmış korteks rezervinin adrenal yetmezliğe neden olduğu, buna rağmen düzenli şelasyon tedavisi yapılan hastalarda ise klinik olarak adrenal yetmezliğinin çok nadir görüldüğü bildirilmiştir (Güler ve ark 1999).

**g) Osteoporoz:** Talasemi majörlü hastalarda, osteoporoz sık karşılaşılan bir sorundur (Baytan ve ark 2008). Çok iyi tedavi edilen olgularda bile sıklık %40-50 iken, tedavisi yetersiz olgularda %90'lara varan oranlarda bildirilmiştir (Sangün 2010). Talasemi majörlü hastalarda osteoporoz nedenleri olarak artmış demir yükü, kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle meydana gelen kortikal incelleme, şelatör ajanların kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) emilimine yaptıkları olumsuz etkiler olup, bu olgularda sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidizmde nedenler arasında gösterilmiştir (Baytan ve ark 2008).

#### **2.5.5.4.Kolelitiazis**

Kolelitiazis, hemolitik hastalıkların çok iyi bilinen bir komplikasyonu olup, talasemi majörlü hastalardaki kronik hemoliz %20 oranında safra kesesi taşı oluşumuna sebep olur. Kolelitiazise sekonder olarak bu hastalarda kolanjit, safra yollarında tıkanıklık ve pankreatit gibi ciddi komplikasyonlarda oluşabilmektedir. Yaş arttıkça, kolelitiazis olasılığı da artar. Buna rağmen, her talasemi majör hastasında safra taşı görülmemesi, farklı mekanizmaların da sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Ülkemizde talasemi hastalarında yapılan iki çalışmada kolelitiazis oranı %8,4–11,8 arasında tespit edilirken, safra kesesi çamuru %29,4–34,9 oranında bulunmuştur (Balcı ve ark 2009).

#### **2.5.5.5.Kardiyak Komplikasyonlar**

Talasemi majörlü hastaların ölüm sebeplerinin başında kardiyak demir birikimi ve bunun sebep olduğu kalp yetmezliği gelir. Yeterli ve düzenli şelasyon tedavisi almayan, ileride tedaviye dirençli sol kalp yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu miyokardiyal demir birikimi bulunan hastalarda, kalp yetmezliğine ilişkin semptomlar gelişmeden önce demir birikiminin gösterilmesi, bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek en

önemli faktördür (Yang ve ark 2014, Zurlo ve ark 1989, Berdoukas ve ark 2009, Cogliandro ve ark 2008).

Aşırı demir birikiminin neden olduğu kardiyak komplikasyonlar; perikardit, aritmiler ve miyokard disfonksiyonudur. Kalpte demir birikmesi ventriküler hipertrofiye, kalp boşluklarında genişlemeye ve miyokardiyal fibroze yol açar. Miyokarda demir birikiminden dolayı oluşan disfonksiyon ve kalp yetmezliği sıklıkla 20'li yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Talasemi majörlü hastalarda kronik demir birikiminin yol açtığı 'Kardiyak Dekompansasyon' ölümlerin %70'ini oluşturur (Yang ve ark 2014). Kalpte iletim sistemi ve atriumlar, ventriküllere oranla daha az etkilenmektedir. Kardiyak disfonksiyonun temel belirleyicisi bu hastalardaki demir yüküdür. Hafif kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda patoloji genellikle perinükleer alanda sınırlıdır ve birkaç lif hücresi etkilenir. Belirgin kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda ise demir depolanması genellikle çok sayıda miyokard lif hücresini etkilemiştir (Berdoukas ve ark 2009). Kardiyak yetmezliğin bulgularından biri, EKG'de PR mesafesinde uzamadır. T dalgasındaki anormallikler geç bir bulgudur. Daha ileri yaşlarda ve demir yükü fazla olan talasemi majör hastalarında daha çok görülür (Cogliandro ve ark 2008).

Kardiyak aritmiler sıklıkla ikinci dekatta ortaya çıkmakta ve atriyal ekstrasistoller ile bulgu vermektedir. İkinci dekadın ortalarında ise ventriküler ekstrasistoller ortaya çıkabilir ve sıklığı giderek artabilir (Olivieri 1994). Kalpte dirençli aritmilerle birlikte ejeksiyon fraksiyonunda da azalma var ise, bu durum sonraki bir yıl içinde semptomatik kalp yetersizliğinin belirgin olarak artacağına bir işaret olarak kabul edilir. Miyokardiyal demir birikiminin ölçülmesi önem arzeder ve bunun için biyopsi yapılması invazif bir işlem olduğundan, kullanılabilir alternatif yöntemlere gereksinim vardır. Bu amaçla noninvazif bir yöntem olan 'Kardiyovasküler T2\* MR', miyokardiyal demir birikimi düzeyinin ölçülmesi ve ventrikül işlevlerinin belirlenmesi için kullanılmakta olup, şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değerlendirilmesinde altın standart yöntem haline gelmiştir (Anderson ve ark 2001, Li ve ark 1996, Origa ve ark 2013, Borgna-Pignatti 2014). Malesef kalp yetmezliği klinik bulgular verdikten sonra kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler olduğu için bu hastalar sıklıkla kısa sürede kaybedilmektedir (Pepe ve ark 2013). Bu sebeple tanının subklinik evrede konulması oldukça önemli olup 10 yaşını geçmiş tüm talasemi majör hastalarında düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik EKG monitörizasyonu, egzersiz radyonükleid sineanjiyografi, yıllık kardiyak T2\* MR incelemeleri yapılarak kardiyak durum değerlendirilmelidir (Li ve ark 1996, Origa ve ark 2013, Kermastinos ve ark 2001).

**Tablo 2.5.5.1** Beta Talasemi Majörlü Hastaların Komplikasyon İzlem Planı (Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011)

Tanıda	Aylık	3 ayda bir	6 ayda bir	Yıllık	Gerektiğinde
Hepatit belirleyicileri HIV HBV aşısı Karaciğer testleri Kan grubu (alt gruplar) Mutasyon Analizi	Tam kan sayımı Sistemik muayene Karaciğer testleri (yüksekse)	Boy, Ağırlık Ferritin, Kan şekeri, Böbrek, Karaciğer ve Kemik Testleri	<b><u>Kardiak:</u></b> Tele, EKG EKO (gerekirse)	<b><u>Endokrin:</u></b> sT4, TSH(>8y) OGTT (>8y) Kemik yaşı ve kemik dansitesi (>8y) Puberte değerlendirmesi (>8y) FSH, LH, Östradiol, Testesteron (gerekirse) <b><u>Kardiak:</u></b> Tele, EKG, EKO Holter EKG (gerekirse) Kardiyak T2*MRI (>10y) <b><u>Hepatik:</u></b> PT, aPTT Hepatit virus taraması <b><u>Göz muayenesi</u></b> <b><u>Diş muayenesi</u></b> <b><u>İşitme testi</u></b>	<b><u>Kardiak:</u></b> 24 saat Holter monitörizasyon <b><u>Hepatik:</u></b> Karaciğer biyopsisi

### 2.5.6. Talasemi Majörlü Hastalarda Demir Birikiminin Tespit Edilmesi

Talasemi majör hastalarında tekrarlayan kan transfüzyonları, inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistemden artmış olan demir Emilimi sonucu vücutta demir birikimi gelişir (Gabutti 1996). Demir depolanması ilk olarak kemik iliği ve retikuloendotelial sistem (RES) hücrelerinde başlar. Retikuloendotelial sistem hücrelerinin demir depolama kapasiteleri aşıldığında, demir makrofajlardan plazmaya salınır (Angelucci ve ark 2000). Aşırı demir yükü oluştuğunda ise, transferinin demir taşıma kapasitesi dolar ve transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) açığa çıkar. Transferine bağlı demirin hücre içine girişi engellenir ancak serbest demirin hücre içine girişi devam eder. Böylece labil demir havuzunun aşırı

genişlemesine yol açarak oksiradikal oluşumunu katalize eder. Hücre içinde oluşan oksiradikaller; lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi tüm hücrenel komponentlere hasar vererek hücre nekrozuna neden olur ve dokularda fibrozis gelişir (Lang 2013).

### **2.5.6.1. Kardiyak Demirin Tayini**

#### **2.5.6.1.1. Endomiyokardiyal Biyopsi**

Kardiyak demir yükü tespitinde kullanılan endomiyokardiyal biyopsi oldukça invaziv bir yöntem olup komplikasyon riski yüksektir. Demirin kalp içinde homojen olmayan dağılımından dolayı doğru sonuç vermeyebilir (Capellini 2007, Hoffbrand 2012).

#### **2.5.6.1.2. Kardiyak T2\*(T2 STAR) MR Ölçümü**

MRI çalışma prensibi; güçlü homojen manyetik bir alanda hidrojen iyonunun hareketine bağlı olarak tasarlanmıştır. Normalde hidrojen iyonları (H+) spin hareketi yapar, ancak manyetik bir alanla karşılaşınca manyetik alana paralel dizilirler. Özel radyofrekans dalgaları verildiğinde, dokudaki hidrojen iyonu enerjiyi absorbe ederken, kesildiğinde aldıkları enerjiyi geriye verirler. Uygulanan manyetik alandaki radyofrekansa bağlı olarak MRI sinyalinin gücü değişim gösterir. T1 relaksasyon zamanı, longitudinal düzlemde normal pozisyona dönüş aralığı olarak, T2 relaksasyon zamanı ise transvers düzlemde normal pozisyona dönüş aralığı olarak tanımlanmaktadır. Bu değerler; relaksasyon oranı (R) olarak ifade edilir ve  $R1=(1/T1)$ ,  $R2=(1/T2)$  olarak gösterilir. Dokudaki demir miktarı; relaksasyon zamanları normal olan kardiyak dokudaki hidrojen çekirdeklerinin, ferritin ve hemosiderinle etkileşiminin indirekt olarak gösterimi sonucu ölçülür. İnsan vücudundaki biriken demir, doku relaksasyon zamanlarında belirgin değişikliğe sebep olur. Genellikle, dokuda demir yükü varsa, T1 orta derecede azalırken, T2 de daha güçlü azalma görülür. İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda T2 zamanı ile miyokarddaki demir miktarı arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Chu 2012).

Demir, T2\* MR da kendi başına görülemez. Ancak demirin su protonlarının, çevre dokulara difüzyonunun manyetik etkisi sayesinde demir gösterilebilir. Tipik olarak demir birikmiş olduğu dokuda manyetik alan bozuklukları yaparak, görüntülerin erken koyulaşmasını sağlar. Buna rağmen bütün demir formları manyetik olarak eşit baskınlıkta değildir. Düzensiz demir türleri vücuda toksik olmasına rağmen fizyolojik konsantrasyonlarda manyetik olarak sessizdir. Vücudun doku ve kanda dolaşan serbest demire erken savunma yolu olan ferritin, sitoplazmada dağınık olursa MR'da çok zayıf

saptanabilir (Hazirolan 2010). Ferritin birikimleri ve son ürün olan hemosiderin doku R2, T2, T2\* seviyelerini belirler. Hemosiderin ise demirin dominant depo formudur ve seviyeleri zamanla çok yavaş değişir. T2 değerleri tamamen hemosiderin konsantrasyonları ile belirlenir. R2 değerleri ise çözünebilir ferritine az hassastır (Tanner 2006).

İnsanlarda miyokard biyopsisi ile yapılan çalışmalarda; miyokart fibrillerindeki yüksek veya düşük demir yükü olan olguların %80'inde, tespit edilen demir birikiminin interventriküler septumdaki T2 gevşeme zamanı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Talasemi majörlü hastalarda; miyokart fibrillerindeki yüksek ve düşük demir yükünü ayırt etmede T2 gevşeme zamanının sınır değeri 32 ms olarak kabul edilmesine rağmen çok yüksek demir yükü olan hastalarda üst indeksi belirlemede kısıtlamalar vardır. Bu nedenle, kalp/kas sinyal yoğunluğu oranı gibi internal bir gösterge, çok yüksek demir yükü olan hastalarda demir yükünü göstermede belirleyici olarak önerilmiştir. Ayrıca bu oranın serum ferritini ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşımda kas sinyalleri sürekli izlenmektedir. Ancak kas içinde zaten demir olduğu gibi, kasta yağ depolanması veya başka bir miyopati varlığında kas sinyal iletisi etkilenmektedir. Bu sebeple, artık günümüzde bu oran kullanılmamaktadır (Chu 2012).

Dokudaki demir birikimini ölçmek ve tespit etmek için; MR tekniklerinin kullanımı, 1980'lerin başından beri denense de, ancak 2001 yılında Anderson ve arkadaşlarının geliştirdiği ölçüm tekniği ile klinik kullanıma girmiştir (Anderson ve ark 2001). Anderson ve arkadaşları karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak, hastalardan kardiyak ve karaciğer T2\* MR ile doku demir düzeylerini değerlendirmişler. Sonuç olarak, LIC değeri ile karaciğer T2\* MR ve ferritin değerlerinin iyi bir korelasyon gösterdiğini tespit etmişler. Ancak, kalp T2\* ve karaciğer T2\* MRI sonuçlarının korelasyon göstermediğini, miyokardiyal demir birikimi arttıkça kalpte ejeksiyon fraksiyonu'nun azaldığını göstermişlerdir (Anderson ve ark 2001).

Pepe ve arkadaşları, multi-eko T2\* MR tekniğiyle, 12 farklı kalp bölgesinden ayrı ayrı ölçüm yapmışlardır. Tüm sol ventrikül demirini ölçmüşler; kardiyak demir birikimi ile interventriküler septum demiri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (Pepe ve ark 2006). T2\* MR'da miyokardiyal demir ölçümleri, bu çalışmaların neticesinde artık interventriküler septumdan yapılmaktadır.

Kirk ve arkadaşları, 652 talasemi majorlu hastanın kalp T2\* MR sonuçlarını değerlendirdiklerinde; kalp yetersizliği riskinin T2\* MRI <10 ms ise 160 kat, <6 ms ise 270 kat arttığını bulmuşlardır. Yine kardiyak aritmi riski T2\* değeri >20 ms olan hastalarla

kıyaslandığında; <20 ms olan hastalara %4,6 iken, < 6 ms altında %14'e yükselmektedir. Kardiyak aritmi gelişen hastaların %83'ünde ise kalp T2\*MR<20 ms bulunmuştur.

**Kalp T2\* MR sonucuna göre;**

**1-Birikim yok >20 ms (yeşil zon)**

**2-Hafif-orta 10-20 ms (sarı zon)**

**3-Ağır <10 ms (kırmızı zon)** olarak adlandırılmaktadır(Kirk ve ark 2009).

Tanner ve arkadaşları, kalp T2\* MR sonucuna göre talasemi majör hastalarını, hafif (12-20 ms), orta (8-12 ms) ve ağır (<8 ms) olarak gruplandırmışlardır. Bu gruplara göre EF (ejeksiyon fraksiyonu) değeri %56'nın altında olan hastaların oranları; hafif birikim olan grupta %5, orta birikim olan grupta %20 ve ağır birikim olan grupta %62 olarak bildirilmiştir. Kalp ve karaciğer T2\* MR değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak, serum ferritini ile karaciğer T2\* MR değerleri arasında negatif korelasyon var iken serum ferritini ile kalp T2\* MR değeri arasında korelasyon yoktur (Tanner ve ark 2006).

Magri ve arkadaşları, DFO alan grupta kalp T2\* MR sonuçlarının DFO almayan gruba göre daha iyi olduğunu göstermişler. Diyastolik disfonksiyonu saptamak için yapılan doku Doppleri sonuçlarının da kalp T2\* MR sonuçları ile korele olarak benzer şekilde DFO grubunda daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Kalp T2\* MR; kardiyak demir yükünün değerlendirilmesinde altın standart bir yöntem olup; kardiyak riskin tespiti, şelasyon tedavisinin etkinliği ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır (Magri ve ark 2008). Ülkemizde yaşları 10–34 arasında (21±5,5) değişen 90 beta talasemi major olgusunun %27'sinde kalp T2\* MR değerleri 10 ms altında bulunmuştur (Aydınok ve ark 2006).

### **2.5.6.2. Karaciğer Demir Tayini**

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

#### **2.5.6.2.1. Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer demir konsantrasyonunun (Liver Iron Concentration, LIC) tespit edilmesi vücuttaki demir yükünün saptanması için oldukça iyi bir göstergedir. Bu amaçla yapılan karaciğer biyopsisinde, demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometrisi ile kimyasal olarak ölçümü yapılır. Böylece LIC değeri; ölçülen demir miktarı miligram cinsinden, gram cinsinden kuru karaciğer miktarına oranı şeklinde tanımlanır. Buna göre; 1,87 mg/g arası düşük-orta risk, 7-15 mg/g arası orta yüksek-yüksek riskli, 15 mg/g kuru ağırlık ise çok yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (Telfer ve ark 2000). LIC değeri

kullanılarak aşağıdaki formül ile toplam vücut demiri hesaplanabilir: Vücuttaki toplam demir miktarı (mg/kg) = 10,6 x LIC (mg/g). Ayrıca bu işlem ile karaciğer histopatolojisi hakkında bilgi edinilebilir. Ancak sirozlu hastalarda hepatik fibrozise bağılı homojen bir demir dağılımı olmayacağı için doğru ölçüm yapılamayabilir. İşlemin diğıer dezavantajları; invaziv ve ağırlı bir işlem olması, kanama gibi komplikasyon riskinin mevcut olmasıdır (Capellini 2007, Hoffbrand 2012).

#### **2.5.6.2.2. Karaciğer T2\* (T2 STAR) MR Ölçümü**

Karaciğer demir içeriğı MR yöntemiyle kolayca ve noninvaziv olarak ölçülebilir. T2\* MRI yöntemi ile tüm karaciğer içeriğindeki demir değıerlendirilebilir, eř zamanlı alınan kardiyak kesitler ile kalp demiri de ölçülebilir (Kirk ve ark 2010).

Karaciğer T2\* MR bulgularına göre karaciğer demir yükünün tespiti;

**1-) Normal >6,3 ms**

**2-) Hafif 2,7-6,3 ms**

**3-) Orta 1,4-2,7 ms**

**4-) Ağır birikim < 1,4 ms** olarak kabul edilir (Kirk ve ark 2010).

#### **2.5.6.3.Serum Ferritin Düzeyi**

Ferritin suda eriyen 24 subunitten oluşmuş, 4500 demir atomu içeren bir moleküldür. Her bir ferritin, molekül ağırlığı 21 ve 19 kilodalton olan hafif ve ağır subunitten birini içerir (Kohgo 2008). Bu subunitlerin oranı hücre tipine göre farklıdır. Karaciğer, dalak ve plasenta daha çok hafif formda ferritin (L-ferritin) içerirken, kalp, eritrositler ve monositler başlıca ağır subunit (H-ferritin) içerir (Halliday 1994). Talasemi majör hastalarında vücuttaki demir birikimi serum ferritin değıeri ile değıerlendirilebilir. Ferritin ölçümü yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup, kolay olması, noninvazif olması, seri ölçümlere olanak vermesi nedeniyle demir yükü birikiminin değıerlendirilmesine olanak sağılar (Maggio ve ark 2011). Ancak ferritinin bir akut faz proteini de olması sebebiyle enflamasyon ve enfeksiyonlar ferritin düzeyini etkilemektedir (Capellini 2008). Ayrıca askorbik asit ve artmış eritropoez de kan ferritin düzeyini etkilemektedir. Serum ferritin değıerinin 2500 ng/ml'nin altında olduğı durumlarda kardiyak komplikasyonların azaldığı görülmüştür. Ancak talasemi hastalarında hedef ferritin düzeyi 1000 ng/ml'nin altıdır (Sheth 2014, Aydınok 2007).

Talasemi intermediada ise ferritin daha düşük düzeylerde olma eğilimindedir (Galanello 1994). Sebat eden yüksek ferritin düzeyleri kötü prognozla ilişkilidir (Davis 2004). Şelasyon tedavisi ile ferritin genellikle hızlı azalma gösterirken, dokuda biriken demir bu hızla düşmez. Dikkat edilmesi gereken bir husus ise düşük ferritin düzeylerinde bile kardiyak nedenli ölümlerin olduğudur. Kardiyak T2\* MR'daki demir birikimi ile serum ferritin düzeyi arasında korelasyon olmadığı da gösterilmiştir (Tanner ve ark 2006).

**Tablo-2.5.6.1:** Demir yükünün ölçülmesinde uygulanan yöntemlerin karşılaştırılması (Capellini 2007)

	<b>Avantajı</b>	<b>Dezavantajı</b>
<b>Ferritin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kolay</li> <li>-Ucuz</li> <li>-Tekrarlayan ölçümleri şelasyon etkinliğinin izlenmesinde yararlıdır.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Demir yükünü indirekt gösterir.</li> <li>-Enflamasyon, anormal karaciğer fonksiyonları ve vitamin-C eksikliğinden etkilenir.</li> </ul>
<b>Karaciğer biyopsisi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Doğrudan karaciğer demir yükünü verir.</li> <li>-Tüm vücut demiri hakkında bilgi verir.</li> <li>-Karaciğer yapısı hakkında bilgi verir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-İnvaziv-ağrılı bir işlem</li> <li>-Demir dağılımı eşit olmayacağı için özellikle Sirozlu hastalarda doğru ölçüm yapılamayabilir.</li> </ul>
<b>Karaciğer ve Kalp T2* MR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Non-İnvaziv</li> <li>-Karaciğer ve kalbin demir içeriğinin eş zamanlı olarak değerlendirmesine olanak verir.</li> <li>-Demir düzeyini tutarlı ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçer.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dokudaki demiri indirekt olarak ölçer.</li> <li>-Özel bir yazılım MRI cihazı gerektirir.</li> <li>-Yöntemin standardize edilmesi gerekir.</li> <li>-Pahalıdır.</li> <li>-Kapalı alan korkusu olanlarda uygulanması zordur.</li> <li>-Eğitimli personel gerektirir.</li> </ul>

## 2.6.GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) ve Talasemi Majör

Çoğalma, farklılaşma ve doku tamirini düzenlemede önemli bir faktör olarak tanımlanmış TGF- $\beta$  (transforming growth factor) ailesi, 40'tan fazla bileşenden oluşmakta ve bu bileşenler arasında biyolojik olarak fonksiyonel ve yapısal farklılıklar bulunmaktadır. GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15), TGF- $\beta$  ailesinin en farklı üyelerinden birisi olup diğer aile üyeleriyle %15-29 oranında benzerlik göstermektedir. Bu durum GDF-15'in bağımsız, kendine has biyolojik rolü olabileceğini düşündürmektedir (Lakhali ve ark 2009).

GDF-15, ayrıca macrophage inhibitory cytokine-1(MIC-1) (Bootcov ve ark 1997), prostate differentiation factor (PDF) (Paralkar ve ark 1998), plasental bone morphogenic protein (PLAB) (Hromas ve ark 1987) ve plasental TGF- $\beta$  (PTGF $\beta$ ) (Li ve ark 2000) olarak da bilinmektedir. GDF-15 makrofaj aktivasyonunun geç fazını inhibe eder (Bootcov ve ark 1997). İmmatür hematopoetik progenitörlerin proliferasyonunu inhibe eder (Hromas ve ark 1997). Çeşitli tümörlerin büyümesini engellemekte olup (Lİ ve ark 2000), anti anjiogenik etki göstermektedir (Ferrari ve ark 2005). Ayrıca embriyonik, osteojenik ve hematopoetik gelişime de iştirak etmektedir (Paralkar ve ar 1998, Detmer 1999).

GDF-15, daha çok plasentadan ve eritroblast maturasyonu sırasında eksprese olur ve daha az düzeyde de kolon, prostat ve böbrekte tespit edilmiştir. İnflamasyon, kanser ve akut travma sırasında ekspresyonu dramatik olarak artabilir (Fairlie ve ark 1999).

Organizmada demir, karaciğerden salınan hepsidin tarafından düzenlenmekte olup, hepsidin intestinal emilim ve lizise uğrayan eritrositlerden ortaya çıkan demirin dengede tutulmasını sağlar. Bazı TGF- $\beta$  üyeleri (BMP2, 4, 9) hepsidin ekspresyonunu SMAD 2 mesaj yolağı üzerinden düzenlemektedir (Babitt ve ark 2007, Wang ve ark 2005). Son zamanlarda yapılan çalışmalar neticesinde beta talasemi hastalarında GDF-15'e bağlı olarak hepsidin sentezinde baskılanma tanımlanmış ve GDF-15'in demir metabolizmasındaki rolüne dikkat çekilmiştir (Tanno ve ark 2007).

Yapılan bir çalışmada, intravenöz tek doz desferoksamin verilen bireyler ya da demir eksikliği olan bireylerde serum GDF-15 düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (Lakhali ve ark 2009). Jean-Marie Ramirez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise fizyolojik koşullarda normal kemik iliği eritroid prekürsörleri tarafından çok düşük miktarda GDF-15 mRNA'sının sentezlendiği gösterilmiş olup, kültürdeki eritroblastlara yeterli miktarda eritropoetin eklenmesi ya da apoptozun indüklenmesi ile GDF-15 sekresyonunda artışa yol açtığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada normal eritropoez için

GDF-15'in gerekli olduğu ve eksikliğinin normal eritroid seri hücrelerinin farklılaşmasında azalmayla sonuçlandığı gösterilmiş. Normal farklılaşma gösteren eritroblastlarda GDF-15 sentezinin baskılanmasının bu hücrelerin maturasyonlarını engellediği görülmüş. Bu bulgular neticesinde GDF-15'in normal eritropoez üzerine olası etkisi dikkat çekmektedir (Ramirez ve ark 2009).

Başka bir çalışmada piruvat kinaz eksikliği olan 22 hastanın serumlarında GDF-15 ve hepsidin seviyelerine bakılmış ve aynı sayıdaki kontrollerle karşılaştırma yapılmıştır. Piruvat kinaz eksikliği olan hastalar, kontrollerle karşılaştırıldığında hepsidin düzeylerinin 13 kat daha düşük olduğu, GDF-15 düzeyinin ise yüksek olduğu bulunmuş. Bu bulgular nedeniyle piruvat kinaz eksikliğinde GDF-15'in hepsidin sentezini baskılayarak demir yüklenmesine yol açtığı kanısına varılmıştır (Finkenstedt ve ark 2009). Ayrıca multipl myelomalı hastaların kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücre (MKH) süpernatantlarında GDF-15 seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır (Corre ve ark 2007).

Normal eritropoezin gelişimi için GDF-15 gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada GDF-15 düzeyinin düşürülmesinin normal eritroid diferansiasyonda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Wang ve ark 2005). İneffektif eritropoez durumunda GDF-15 düzeyinin bu kadar yüksek olması, eritroid prekürsörlerin GDF-15'e karşı yanıtının azalmasına ya da inefektif eritropoez ile artmış apoptozu engellemek için olabileceği düşünülmektedir. İneffektif eritropoezin düzeyine bağlı olarak gerekli durumlarda mezenkimal kök hücrelerin de GDF-15 salınımına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Normal bir kemik iliğinde ise fizyolojik şartlarda çok düşük miktarlarda GDF-15 bulunmaktadır (Wang ve ark 2005).

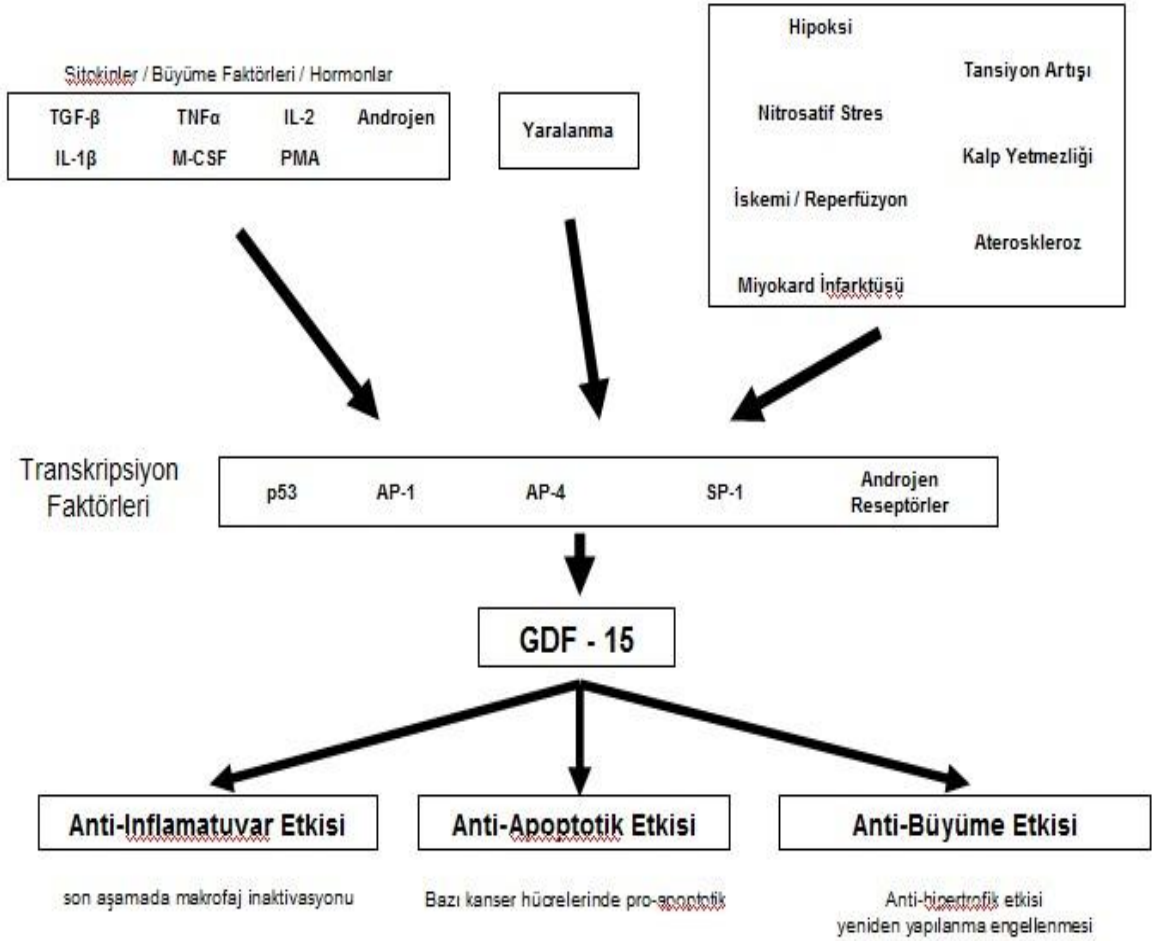
Tanno ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışma sonucunda, beta talasemi majorlül hastaların serumunda GDF-15 düzeyinin çok yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı hastaların serumlarında GDF-15'e paralel olarak ferritin, eritropoetin ve çözünebilir transferin reseptör düzeyinin de yüksek olduğunu saptamışlar. Ayrıca talasemi majorlül hasta serumlarının eklendiği primer insan hepatositlerinde, 'Hepsidin mRNA ekspresyonu' nun baskılandığını, GDF-15 düzeyi baskılanmasının ise hepsidin supresyonunu ortadan kaldırdığını saptamışlardır. Bunlar neticesinde, GDF-15'in demir metabolizmasındaki etkisine ve özellikle hepsidin sentezi supresyonuna dikkat çekmişlerdir (Babitt ve ark 2007).

GDF-15 ile koroner arter hastalığı olan hastalardaki olumsuz sonuçlar arasındaki birbirinden bağımsız ilişki göz önüne alındığında, ilginç ve dikkat edilmesi gereken nokta, iskemik kalp hastalığı olsun ya da olmasın, kalp yetmezliği yaşayan hastalardaki sonuçlarla GDF-15' in ilişkili olduğudur. Aslında, iskemik olmayan kardiyomiyopati olan hastalarda

bu ilişki daha güçlü olarak ortaya çıkar (Kempf ve ark 2007, Kempf ve ark 2009, Wollert ve ark 2007 (a), Wollert ve ark 2007 (b) ).

Şekil 2.6.1

GDF-15'in bilinen üst uyarıcıları ve fonksiyonları



Hepsidin, demir metabolizmasının düzenlenmesinde ana molekül olması, organizmaya demir girişini engellemesi ve demirin makrofajlardan serbest bırakılmasının engellenmesi ile görevli olmasına rağmen talasemi ve diğer inefektif eritropoezle seyreden anemilerde demir yüksekliği olduğu halde hepsidin düzeyinin çok düşük kalması dikkatleri olası başka mekanizmalar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Konjenital diseritropoetik anemi, talasemi ve diğer inefektif eritropoez durumlarında GDF-15 düzeyinin aşırı yüksek saptanması GDF-15'in eritropoez ve demir döngüsündeki etkisine dikkati çekmiştir (Tanno ve ark 2007).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda "Beta ( $\beta$ ) Talasemi Major" tanısı ile izlenen, düzenli kan transfüzyonu programında olan ve demir şelasyon tedavisi alan 1– 25 yaş arası 46 hastayı kapsamaktadır. Hastalardan kan alınma ve T2\* MR görüntüleme işlemi aşamasında imzalı 'Aydınlatılmış Onam Formu' (Ek-2) ve 'Hasta Rıza Formu' (Ek-3) alındı. Hastalardan "Talasemi Majör Bilgi Formu' (Ek-1) adı altında elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak toplandı ve hastalara ait bilgiler amacı dışında kullanılmadı.

Hastalarımız şu kriterlere uygun olarak belirlendi:

- Beta Talasemi Majör tanılı 1 – 25 yaş arası hastalar;
- Düzenli şelasyon tedavisi alan,
- Konjenital kardiyak ve karaciğer hastalığı olmayan,
- T2\* MRI çekim işlemi öncesinde kan alınırken, hastalarda enfeksiyon ve enflamasyon açısından bir akut faz proteini olan ferritin değerinin anlamlı kabul edilebilmesi için; CRP'nin negatif olması (<6 mg/dl) ve kronik enflamasyona neden olan bir hastalığın olmaması, enfeksiyonu düşündürecek bir öykü (ateş, öksürük, ishal, burun akıntısı, boğaz ağrısı vs) ve fizik muayene bulgusu (farengit, tonsillit, otitis media vs) olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda dışlama kriterleri şu şekildeydi:

- 1 yaş altı ve 25 yaş üstü hastalar,
- Kronik enfeksiyon, immün yetmezlik, malignite, otoimmün hastalıklar, diğer periyodik ateş sendromları ( siklik nötropeni, FMF, TRAPS ve MKD gibi) gibi hastalıklara sahip olanlar,
- Kardiyak ilaç kullanan hastalar,
- Nörolojik problemi olan (serebral palsi, epilepsi, konjenital malformasyon vb.) hastalar.

### 3.1.Vakaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm vakalar, Çocuk Hematoloji Poliklinik kontrolüne geldiklerinde hastalara araştırma ile ilgili gerekli bilgiler verilip onam alındıktan sonra, kan alınma ve T2\* MRI çekim işlemi öncesi, yöntem olarak şu işlemler uygulandı:

**1-Hikaye:** Vakaların başvuru esnasında kronik enflamasyona neden olan bir hastalığın olmaması, enfeksiyonu düşündürecek bir öykü (ateş, öksürük, ishal, burun akıntısı, boğaz ağrısı vs) bulunmaması neticesinde hastalar değerlendirmeye alındı. Hastaların ilk tanı yaşları ve muayene esnasındaki yaşları kayıt edildi.

**2-Fizik Muayene:** Vakaların başvuru esnasındaki genel fizik muayeneleri yapılarak enfeksiyon ve enflamasyon bulguları dışlandı. Vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapıp ağırlık ve boy persentilleri hesaplandı. Vücut kitle indeksleri şu ölçülere göre hesaplandı:

Vücut kitle indeksi (VKİ): Vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır.

a) Onsekiz yaşın altındaki hastalarda: Center for Disease Control (CDC) kriterlerine göre, VKİ persentilleri (p) kullanılarak tanımlama yapıldı. Buna göre: VKİ persentili < 5p olanlar düşük kilolu, 5-85 p olanlar normal, 85-95 p olanlar aşırı kilolu, >95 p olanlar obez olarak tanımlandı.

b) Onsekiz yaşın üzerindeki hastalarda: VKİ <18,5 ise düşük kilolu VKİ 18,6-24,9 ise normal VKİ 25-29,9 ise aşırı kilolu VKİ ≥30 obez olarak tanımlandı.

**3-Çalışma açısından uygun olan hastalardan kan alınma işlemi, Eritrosit Transfüzyonu uygulamasının yapılacağı gün, transfüzyon işleminin hemen öncesinde alındı.**

**4-Hastalardan sabah aç karnına olarak kan alınmıştır. Hastalardan kan alınma işlemi esnasında eş zamanlı olarak; Hemogram, AST, ALT, CK-MB, Troponin, CRP, Ferritin ve GDF-15 hormonu için numuneler alındı.**

**5-Hastaların retrospektif olarak dosyaları taranarak, son 1 yıl içerisinde almış oldukları eritrosit süspansiyon miktarları total olarak hesaplanıp, verilere göre yıllık ES alım miktarı ml/kg/yıl olarak hesaplandı ve kaydedildi.**

6-Splenektomi yapılan hastalar kaydedildi.

7-T2\* MRI çekim işlemi, hastalara ES Transfüzyonu yapılacağı günün 1-3 gün öncesinde gerçekleştirildi. Hastalar Kardiyak T2\* MR sonucuna göre; >20 ms: Birikim yok, 10-20 ms: Hafif-orta, Ağır: <10 ms olarak gruplandırılmıştır. Karaciğer T2\* MR sonucuna göre de; Normal: >6,3 ms, Hafif: 2,7-6,3 ms, Orta: 1,4-2,7 ms, Ağır birikim: < 1,4 ms olarak gruplandırılmıştır.

### 3.2. Radyolojik Değerlendirme

Kalp T2\* MR ve Karaciğer T2\* MR ölçümleri Siemens Magnetom Symphony A-Tim system 1,5 tesla MRI cihazı ile yapıldı. Sekans parametrisleri; TR/TE1/TE2 135/2,63/5,32 ms, çevirme açısı: 20, Next: 1, FOV: 350-400, kesit aralığı: 10 mm, TFE faktörü: 5 idi. Miyokardiyal demir birikiminin belirlenmesi için, kısa aksta midventriküler bölgeden geçen tek kesit Dual Echo Black Blood TFE sekansı kullanıldı. Hastaların çekim öncesinde EKG monitorizasyonu yapıldı. Görüntüleme esnasında nefeslerini tutmaları istendi. Toplam çekim süresi 15-25 dakika idi. Hastaların T2\*MR sonuçları milisaniye (ms) cinsinden verildi ve tüm incelemeler aynı radyolog tarafından değerlendirildi.

### 3.3. Laboratuvar Değerlendirme

Transfüzyon işleminin hemen öncesinde alınan serum örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri, çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Ölçümler, eş zamanlı enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Ferritin için; Ferritin ELISA kiti (DRG-Almanya), GDF-15 için; GDF-15 Sandwich ELISA kiti (Aviscera Bioscience AB, Santa Clara, CA, USA) kullanıldı. GDF-15 için değerler pg/ml cinsinden ve 0-42862 pg/ml aralığında verildi. GDF-15 düzeyi 1000 pg/ml ve üzerinde olan değerler, 1/100 dilüsyonla tekrarlandı. Ferritin için değerler mg/dl cinsinden 0-1000 ng/ml aralığında verildi. Ferritin 1000 ng/ml ve üzerinde olan değerler, 1/10 dilüsyon ile tekrarlandı.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik ve oransal ölçekli değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri hesaplandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde oranları; oransal ölçekli değişkenler ise ortalama±SS veya (medyan, min, maks) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Oransal ölçekli değişkenlerin

normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov analizi ile test edildi. Yalnızca VKİ değişkeninin normal dağılıma uyduğu diğer ölçüm değişkenlerinin normal dağılmadığı görüldü ( $p<0,05$ ). Bu nedenle grup karşılaştırmalarında parametrik olmayan analiz yöntemleri tercih edildi. İki bağımsız grup durumunda Mann-Whitney U, çoklu gruplarda Kruskal-Wallis analiz yöntemleri tercih edildi. Anlamlı bulunan çoklu karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis analizinin ikili karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltilmeli ki-kare analizi kullanıldı. Oransal ölçekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi içinse Spearman's Rho korelasyon analizi tercih edildi. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 alınarak  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.5. Etik Kurul**

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 06 Mayıs 2016 tarih ve 2016/544 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Kliniği'nde Beta Talasemi Majör tanısı ile takip edilmekte olan, yaşları 0 ile 25 arasında değişen, çalışma dahilindeki kriterlere ve dışlama kriterlerine göre belirlenen 46 olgu üzerinde yapılmıştır.

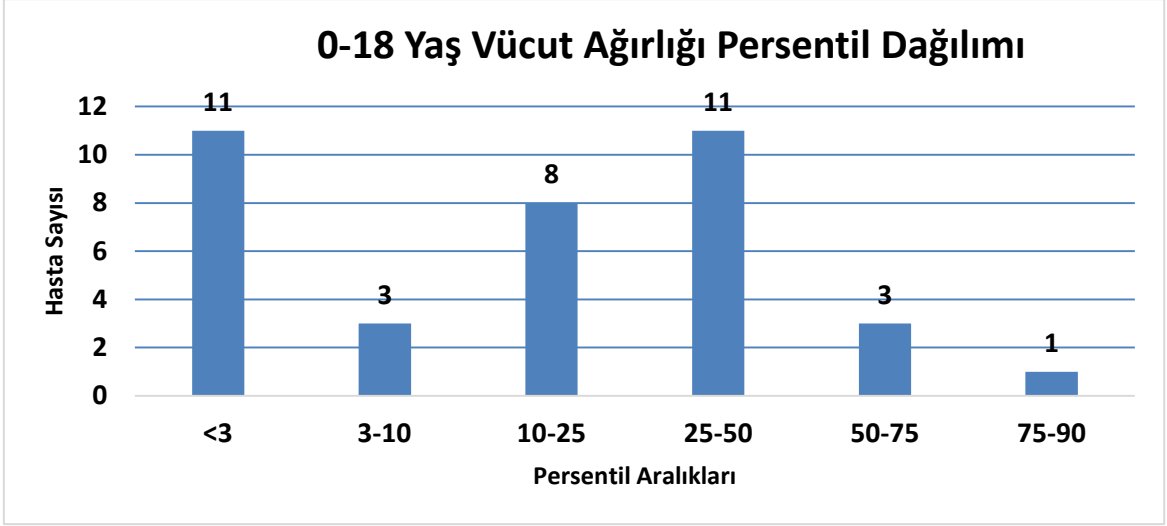
### 4.1. Vakaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan vakaların 20 tanesi erkek (%43,5), 26 tanesi kızdı (%56,5). Hastaların yaşları 1,3-25 yaş arasında değişmekte idi ve yaş medyanı 12,4 yıl, ortalaması ise  $12,40 \pm 6,82$  yıldır. Erkeklerin yaş medyanı (7,70) kızlardan (6,10) biraz daha yüksekti. Tanı alınan genel yaş medyanı ise 6 ay olup, erkekler ortalama  $11,2 \pm 12,39$  aylıkken, kızlar ise ortalama  $7,15 \pm 3,35$  aylıkken tanı almışlardı. Beta talasemi majör olgularının cinsiyetlere göre ve toplamdaki yaş, tanı yaşı, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ortalaması **tablo 4.1**'de görülmektedir. Cinsiyetler arasında yaş, tanı yaşı, vücut ağırlığı, boy uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.1.** Beta talasemi Majör hastalarının demografik özellikleri ve antropometrik verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

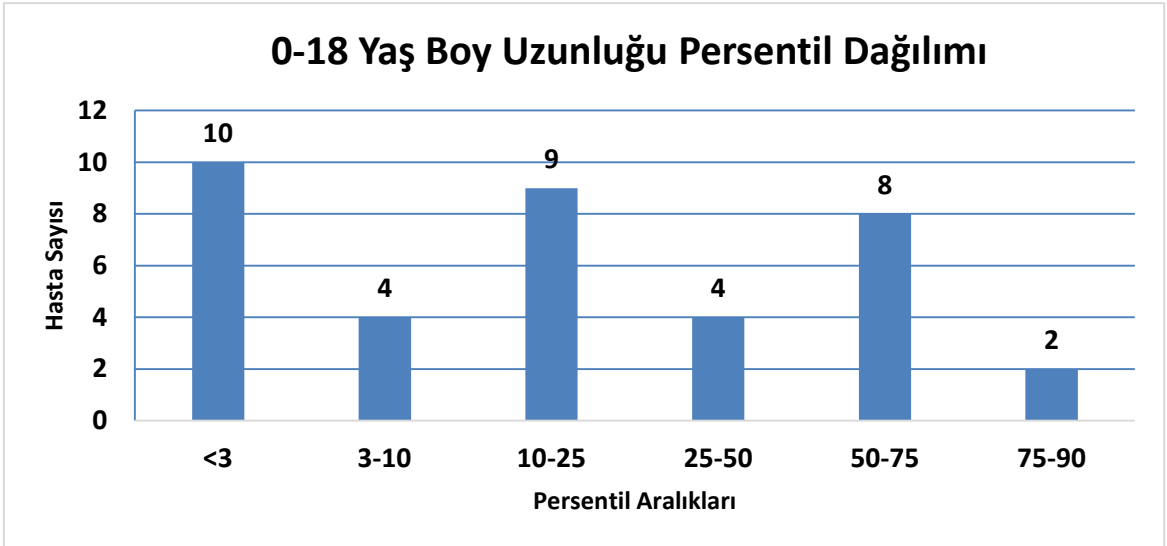
	Erkek (n=20)	Kız (n=26)	Toplam (n=46)	<i>p değeri</i>
<b>Ortalama±SS</b>				
<b>Yaş (yıl)</b>	13,48±7,7	11,59±6,1	12,40±6,82	0,363
<b>Tanı Yaşı (ay)</b>	12,39±11,2	7,15±3,35	8,91±8,67	0,182
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	38,4±19,03	31,65±14,2	34,59±16,62	0,235
<b>Boy uzunluğu (cm)</b>	142,4±31,57	130,19±24,29	135,5±28,04	0,090

0-18 yaş arası 37 hastanın, ağırlıklarına göre persentil değerlerine bakıldı. 11 (%29,7) hastanın vücut ağırlığı 3 persentilin ( $< 3p$ ) altında, 3 (%8,1) hastanın vücut ağırlığı 3-10 persentil arasında, 23 (%62,1) hastanın vücut ağırlığı 10-90 persentil arasında bulundu. Hastalarımızın çoğunluğu (%62,1) normal (10-90 persentil) vücut ağırlığında bulundu (**Şekil 4.1**). Tüm vakaların (n=46) ortalama vücut ağırlığı  $34,59 \pm 16,62$  kg olarak bulundu.



**Şekil 4.1.** 0-18 yaş arası Beta talasemi majör hastalarının vücut ağırlıklarına göre persentil dağılımı

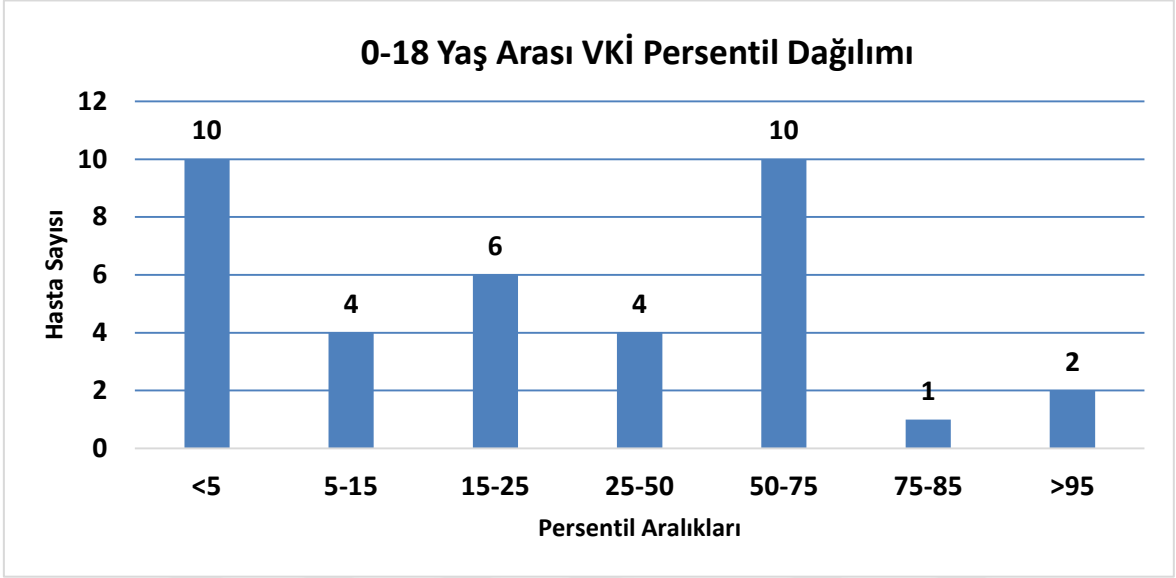
0-18 yaş arası 37 hastanın, boy uzunluklarına göre persentil değerlerine bakıldı. 10 (%27) hastanın boyu 3 persentilin altında, 4 (%10,8) hastanın boyu 3-10 persentil arasında, 23 (%62,1) hastanın boyu 10-90 persentil arasında bulundu. Hastalarımızın çoğunluğu (%62,1; n=23) normal sınırlarda (10-90 persentil) boy uzunluğuna sahipti (**Şekil 4.2**). Tüm vakaların (n=46) ortalama boy uzunluğu  $135,5 \pm 28,04$  cm bulundu.



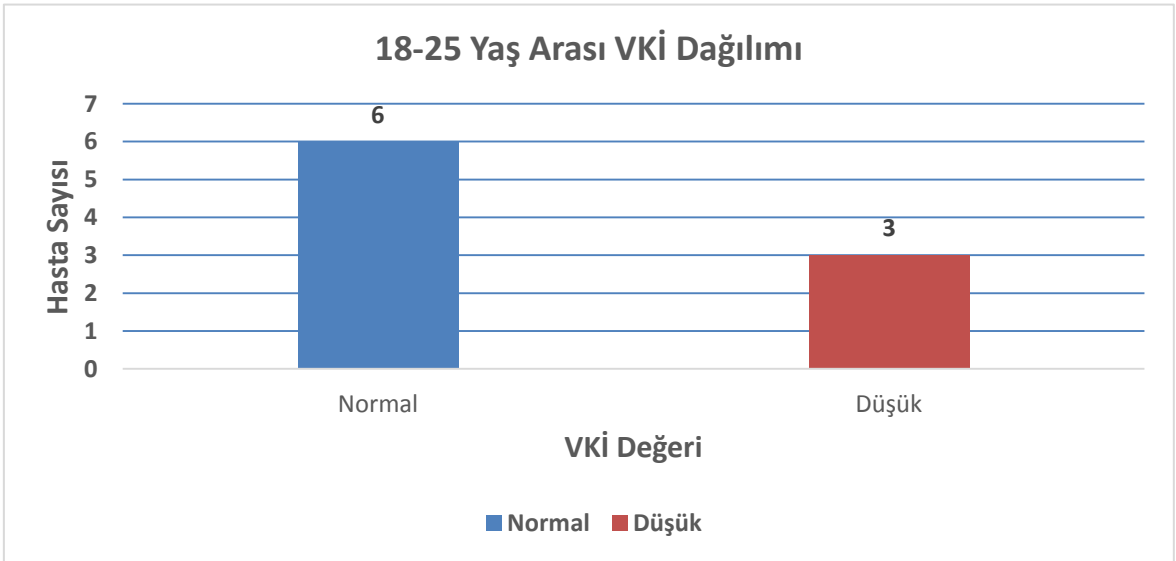
**Şekil 4.2.** 0-18 yaş arası Beta talasemi majör hastalarının boy uzunluklarına göre persentil dağılımı

0-18 yaş arası 37 vakanın vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerine göre de persentil grupları oluşturuldu. 10 hasta (%27) 5 persentilin altında, 25 hasta (%67,5) 5-85 persentil

arasında ve 2 hasta (%5,4) 95 persentilin üstünde idi. Hastaların çoğu (n=25; %67,5) normal VKİ'ne sahipti (Şekil 4.3). 0-18 yaş arası vakalarda, VKİ değerleri erkeklerde ortalama  $17,41 \pm 2,74$ , kadınlarda ortalama  $17,69 \pm 3,44$ , toplamda  $17,57 \pm 3,12$  bulundu, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,816$ ). 18-25 yaş arası olan vakaların (n=9) VKİ değerleri ise normal ve düşük kilolu şeklinde sınıflandırıldı. Buna göre 7 vaka (%77,7) normal ve 2 vaka (%22,2) düşük kilolu idi (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. 0-18 yaş arası Beta talasemi majör hastalarının VKİ persentil değerleri



Şekil 4.4. 18-25 yaş arası Beta talasemi majör hastalarının VKİ dağılımı

#### 4.2. Vakaların Klinik Verileri

Tüm vakaların splenektomi durumu, kullandıkları demir şelasyon ilacı ve yıllık eritrosit süspansiyon (ES) alım miktarları (ml/kg/yıl) tespit edildi. Hastaların 14'ünde (%30,4) splenektomi mevcut iken, 32 hastada (%69,6) splenektomi yoktu. Tüm hastaların yıllık ES alım miktarları ortalama  $166,02 \pm 36,22$  ml/kg/yıl idi. Hastaların cinsiyetlere göre yıllık ES alım miktarlarına bakıldığında, erkeklerde (n=20) ortalama  $167,95 \pm 37,08$  ml/kg/yıl, kadınlarda (n=26) ortalama  $164,54 \pm 36,22$  ml/kg/yıl olarak bulunmuş olup, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,542).

#### 4.3. Vakaların Laboratuvar ve Radyolojik Verileri

Çalışmaya alınan vakaların tüm verilerinin ortalama $\pm$ ss, median ve min-max değerleri **tablo 4.2'** de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Çalışmaya alınan vakaların tüm verilerinin ortalama $\pm$ ss, median ve min-max değerleri

	Ortalama $\pm$ SS	Median	Min-Max
Yaş (yıl)	12,40 $\pm$ 6,82	12,4	1,3-25
Tanı yaşı (ay)	8,91 $\pm$ 8,66	6	3-60
AST (U/L)	39,19 $\pm$ 24,83	30	15-134
ALT (U/L)	36,41 $\pm$ 34,63	25,5	6-185
CK-MB (ng/ml)	1,61 $\pm$ 0,84	1,43	0,5-3,85
Troponin (ng/ml)	0,01 $\pm$ 0,019	0,01	0,01-0,12
Ferritin (ng/ml)	2752,15 $\pm$ 3105,78	1772,7	467,4-14868,5
CRP (mg/L)	2,15 $\pm$ 0,37	2	2-3,3
Hb (g/dl)	8,93 $\pm$ 0,83	9	6,4-10,5
Ağırlık (kg)	34,58 $\pm$ 16,62	32,5	10-75
Boy uzunluğu (cm)	135,5 $\pm$ 28,03	139,5	80-180
VKi	17,56 $\pm$ 3,12	17,35	12,5-27,6
Yıllık ES miktarı (ml/kg/yıl)	166,02 $\pm$ 36,22	165,5	100-245
Karaciğer T2* MR (ms)	4,87 $\pm$ 3,78	3,49	0,8-15,4
Kalp T2* MR (ms)	32,50 $\pm$ 11,33	34,69	2,44-49,19
GDF-15 (pg/ml)	9672,86 $\pm$ 7910,36	7190	4007-42862

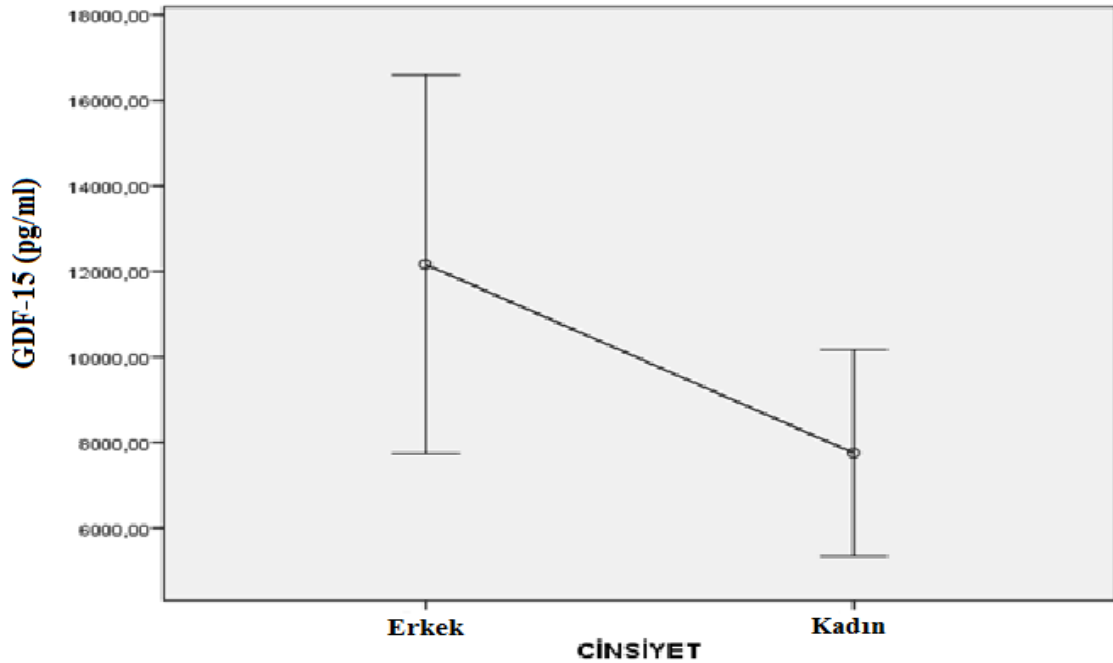
Çalışmaya alınan vakaların laboratuvar ve radyolojik verilerinin, cinsiyet gruplarına göre ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi, karşılaştırmalar yapıldı (**Tablo 4.3**). Ölçülen laboratuvar değerlerinden olan karaciğer fonksiyon testleri ortalama olarak, AST  $39,20 \pm 24,83$  U/L ve ALT  $36,41 \pm 34,63$  U/L idi. Tüm hastalarda; CK-MB ortalama  $1,62 \pm 0,85$  ng/ml, ve troponin ortalama  $0,0161 \pm 0,019$  ng/ml olarak bulundu. Cinsiyetler arasındaki farklılıklara baktığımızda CK-MB, troponin, AST, ALT, ferritin ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Tüm vakaların verilerine bakıldığında ferritinin ortalama değeri  $2752,15 \pm 3105,78$  ng/ml, median değeri  $1772,7$  ng/ml olarak bulunmuştur. Tüm vakalarda; CK-MB (normal aralık:  $0-5,05$  ng/ml) ve troponin (normal aralık:  $0-0,06$ ) değerleri, her iki cinsiyette de, üniversitemiz biyokimya laboratuvarlarınınca belirlenmiş olan normal aralıktadır. Bir akut faz proteini olan CRP, her iki cinsiyette birbirine çok yakın ortalamaya sahip olup, akut faz değeri olarak tüm hastalarda negatif idi. CRP ortalama  $2,15 \pm 0,37$  mg/L, median değeri  $2$  mg/L bulunmuştur.

GDF-15 hormon düzeyleri erkek hastalarda ortalama  $12170,65 \pm 9465,13$  pg/ml bulunurken, kadınlarda ortalama  $7751,5 \pm 5976,2$  pg/ml olarak bulundu (**şekil 4.5**). GDF-15 ortalaması erkeklerde daha yüksek olup, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,005$ ). Tüm vakalarda GDF-15 hormon ortalama değeri ise  $9672,87 \pm 7910,36$  pg/ml idi. Vakalarda GDF-15 değerleri  $4007$  değerinden  $42862$  değerine kadar geniş bir aralığa sahipti. Hemoglobin değerlerine bakıldığında erkeklerde ortalama  $8,78 \pm 0,78$  g/dl, kızlarda  $9,05 \pm 0,87$  g/dl olarak bulunmuş olup her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Tüm hastalarda Hemoglobin değeri ortalama  $8,93 \pm 0,84$  g/dl, median değeri  $9$  g/dl olarak bulundu.

Tüm vakaların radyolojik verileri değerlendirildi, ortalama, median, min-max değerleri bulundu (**tablo 4.2**). Buna göre tüm vakaların kalp T2\* MR süresi ortalaması  $32,50 \pm 11,33$  ms, medianı  $34,69$  ms olarak bulunmuştur. Karaciğer T2\* MR süresine bakıldığında, ortalama değeri  $4,86 \pm 3,78$  ms, medianı  $3,49$  ms olarak bulundu.

**Tablo4.3.** Vakaların Laboratuvar verilerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

	<b>Erkek (n=20)</b>	<b>Kız (n=26)</b>	<b>Toplam (N=46)</b>	
	<b>Ortalama±SS</b>			<b>p değeri</b>
<b>AST (U/L)</b>	42±27,27	37,04±23,09	39,20±24,83	0,418
<b>ALT (U/L)</b>	36,9±32,61	36,04±36,75	36,41±34,63	0,938
<b>CK-MB (ng/ml)</b>	1,72±0,88	1,54±0,83	1,62±0,85	0,418
<b>Troponin (ng/ml)</b>	0,02±0,02	0,02±0,02	0,02±0,02	0,763
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	2286,35±2431,39	3110,46±3544,39	2752,15±3105,79	0,150
<b>CRP (mg/L)</b>	2,06±0,27	2,22±0,43	2,15±0,37	0,111
<b>GDF-15 (pg/ml)</b>	12170,65±9465,13	7751,5±5976,2	9672,87±7910,36	<b>0,005*</b>
<b>HB (g/dl)</b>	8,78±0,78	9,05±0,87	8,93±0,84	0,126



**Şekil 4.5.** GDF-15 değerlerinin cinsiyetlere göre ortalama değerleri

Vakaların radyolojik verileri değerlendirilerek, cinsiyetlere göre kalp ve karaciğer T2\* MR sürelerinin (ms) ortalama değerleri bulundu ve her iki cinsiyet arasında karşılaştırıldı (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.4.** Vakaların Radyolojik verilerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

		Erkek (n=20)	Kadın (n=26)	Toplam (N=46)	<i>p</i> <i>değeri</i>
		Ortalama±SS			
Karaciğer T2* MR (ms)		5,23±3,96	4,59±3,69	4,87±3,78	0,557
Kalp T2*MR (ms)		36,3±10,44	29,57±11,3	32,5±11,33	<b>0,032*</b>
Karaciğer T2* MR (vaka sayısı)	Normal (>6,3 ms)	6 (%46,2)	7 (%53,8)	13 (28,2)	0,820
	Hasta (<6,3 ms)	14 (%42,4)	19 (%57,6)	33 (%71,8)	
Karaciğer T2* MR (şiddete göre vaka sayısı)	Normal (>6,3 ms)	6 (%30)	7 (%26,9)	13 (%28,3)	0,434
	Hafif (2,7-6,3 ms)	8 (%40)	9 (%34,6)	17 (%37)	
	Orta (1,4-2,7 ms)	4 (%20)	4 (%15,4)	8 (%17,4)	
	Ağır (<1,4 ms)	2 (%10)	6 (%23,1)	8 (%17,4)	
Kalp T2*MR (vaka sayısı)	Normal (>20 ms)	19(%95)	21 (%80,8)	40 (%87)	0,160
	Hasta (<20 ms)	1 (%5)	5 (%19,2)	6 (%13)	

Vakaların radyolojik olarak karaciğer T2\* MR süreleri cinsiyetler arasında farklı değildi ( $p>0,05$ ), ancak kalp T2\* MR süresinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,032$ ). Erkeklerde kalp T2\* MR süre ortalaması  $36,3\pm 10,44$  ms iken, kadınlarda ortalama  $29,57\pm 11,3$  ms idi. Vakalar hem kalp hemde karaciğer T2\* MR sürelerine göre normal (demir birikimi olmayan) ve hasta (demir birikimi olan) olarak sınıflandırılmış olup, cinsiyetler arasında sayısal açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark

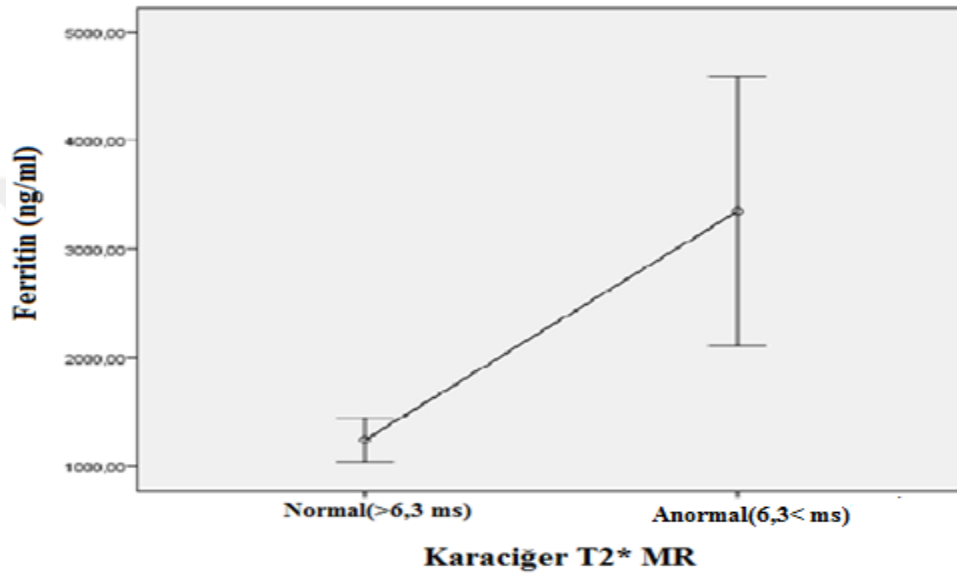
bulunmamıştır. Ayrıca vakalar, karaciğer T2\* MR sürelerine göre demir birikim şiddeti (normal, hafif, orta, ağır) belirlenmiş olup, her iki cinsiyet arasında sayısal açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Vakalar Karaciğer T2\* MR sürelerine göre anormal (süre:  $<6,3$  ms ve karaciğerde demir birikimi olan) ve normal (süre:  $>6,3$  ms ve karaciğerde demir birikimi olmayan) olarak gruplandırılıp karşılaştırılmıştır (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.5.**Karaciğer T2\* MR Süresine göre normal ve anormal grupların karşılaştırılması

Karaciğer T2* MR	Normal ( $>6,3$ ms)	Anormal ( $<6,3$ ms)	<i>p</i> değeri
	(n=13) (%28,2)	(n=33) (%71,7)	
	Ortalama $\pm$ SS		
Yaş (yıl)	9,78 $\pm$ 5,19	13,44 $\pm$ 7,17	0,107
Tanı Yaşı (ay)	8,38 $\pm$ 3,68	9,12 $\pm$ 10,02	0,426
AST (U/L)	26,00 $\pm$ 5,88	44,39 $\pm$ 27,48	<b>0,007*</b>
ALT (U/L)	15,61 $\pm$ 8,49	44,60 $\pm$ 37,61	<b>0,001*</b>
CK-MB (ng/ml)	1,81 $\pm$ 0,94	1,54 $\pm$ 0,80	0,380
Troponin (ng/ml)	0,013 $\pm$ 0,006	0,017 $\pm$ 0,023	0,618
Ferritin (ng/ml)	1240,81 $\pm$ 333,13	3347,52 $\pm$ 3497,06	<b>0,001*</b>
CRP (mg/L)	2,24 $\pm$ 0,47	2,11 $\pm$ 0,32	0,339
GDF-15 (pg/ml)	5919,61 $\pm$ 1711,29	11151,42 $\pm$ 8883,63	<b>0,008*</b>
HB (g/dl)	8,96 $\pm$ 0,58	8,91 $\pm$ 0,92	0,932
Kalp T2*MR (ms)	34,66 $\pm$ 8,05	31,65 $\pm$ 12,39	0,518
Ağırlık (kg)	28,30 $\pm$ 12,90	37,06 $\pm$ 17,42	0,112
Boy uzunluğu (cm)	129,61 $\pm$ 28,39	137,81 $\pm$ 27,98	0,414
Yıllık ES miktarı (ml/kg/yıl)	160,03 $\pm$ 38,83	183 $\pm$ 20,53	<b>0,027*</b>

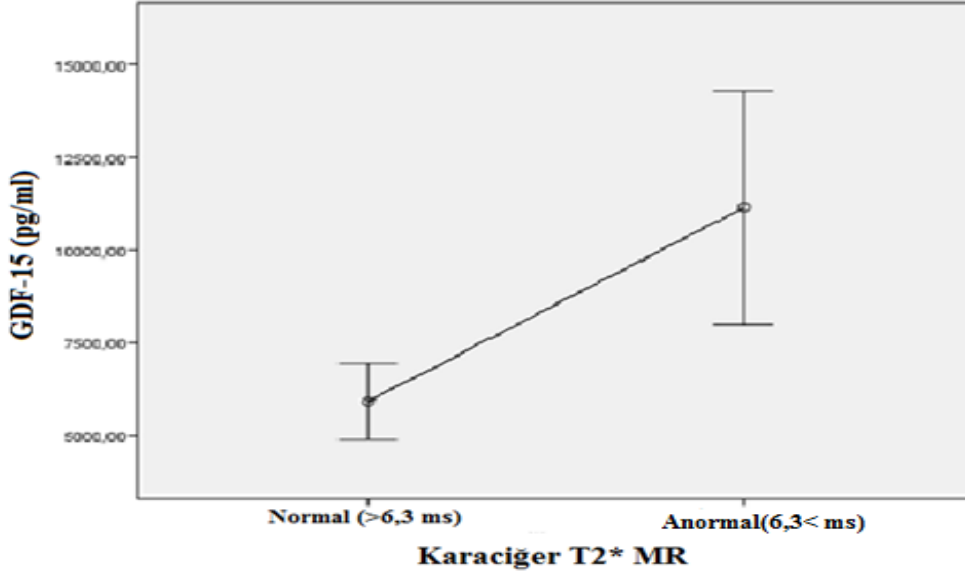
Karaciğer T2\* MR süresine göre, demir birikimi olan (n:33, %71,7) ve olmayan (n:13, %28,2) gruplar karşılaştırıldığında; karaciğer fonksiyon testleri olarak AST (p=0,007) ve ALT değerlerinin (p=0,001) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği görüldü. Anormal (karaciğerde demir birikimi olan) grupta ferritin düzeyi normal gruba göre daha yüksek olup ortalama 3347,52±3497,06 ng/ml iken, normal (demir birikimi olmayan) grupta 1240,81±333,13 ng/ml seviyesindeydi (**Şekil 4.6**). Ferritin her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (p=0,001).



**Şekil 4.6.** Karaciğer T2\* MR süresine göre normal ve anormal olan grupta ferritin değerleri

Karaciğer T2\* MR süresine göre, kalp T2\* MR sürelerine bakıldığında normal (demir birikimi olmayan) olan grupta ortalama süre 34,66±8,05 ms iken, anormal (demir birikimi olan) grupta ortalama süre 31,65±12,39 ms olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,518). Yine her iki grupta yıllık ES alım miktarlarına bakıldığında; normal grupta ortalama 160,03±38,83 ml/kg/yıl iken, anormal grupta daha yüksek olup ortalama 183±20,53 ml/kg/yıl idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,027). CK-MB, CRP ve troponin değerleri her iki grupta biyokimyasal olarak normal aralıkta (CK-MB:0-5,05 ng/ml, CRP:0-5 mg/L, Troponin:0-0,06 ng/ml) olup, anlamlı derecede fark yoktu. Ayrıca karaciğer T2\* MR süresine göre normal ve anormal grup arasında; yaş, tanı yaşı, hemoglobin, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu gibi veriler arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

Yine karaciğer T2\* MR süresine göre GDF-15 değerlerine bakıldığında; normal (karaciğerde demir birikimi yok) olan grupta ortalama  $5919,61 \pm 1711,29$  pg/ml iken, anormal (karaciğerde demir birikimi olan) grupta ise daha yüksek bulunmuş olup, ortalama  $11151,42 \pm 8883,63$  ng/ml idi. GDF-15 değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık gösterdi ( $p=0,008$ ) (Şekil 4.7).



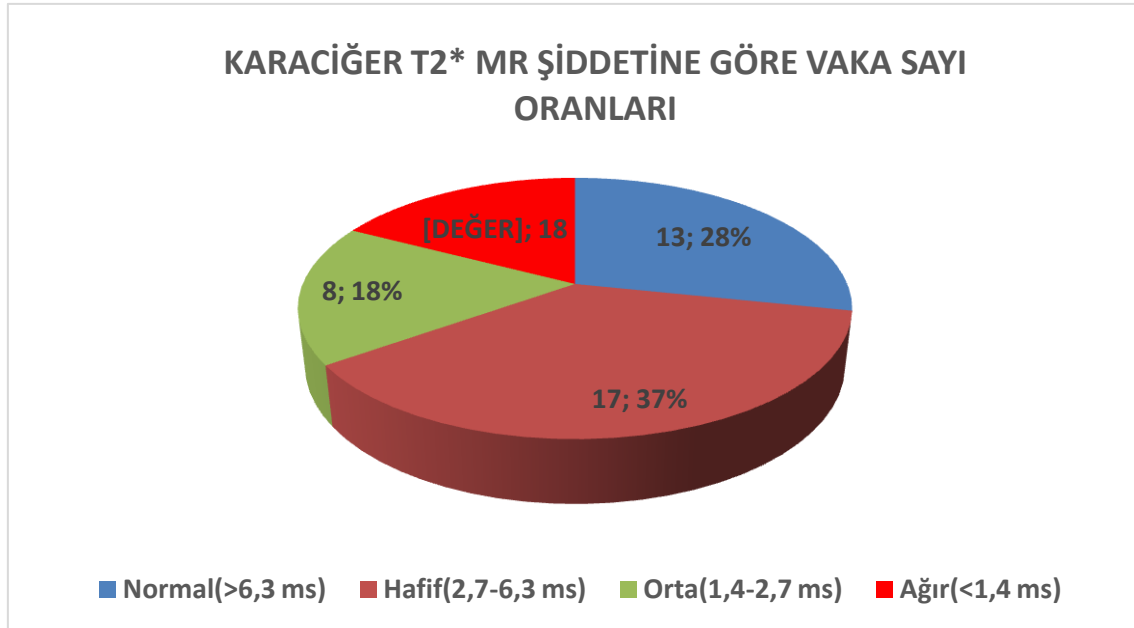
Şekil 4.7. Karaciğer T2\* MR süresine göre normal ve anormal gruplardaki GDF-15 değerleri

Karaciğer T2\* MR süresine göre normal ve anormal gruplardaki GDF-15 değerleri, ayrı ayrı kendi içerilerinde; kalp ve karaciğer T2\* MR süresi, ferritin, yıllık ES miktarı ve Hb arasında Spearman's Rho korelasyon katsayısı ve anlamlılık değerlerine bakılmış olup **tablo 4.6'** da gösterilmiştir. Normal (demir birikimi olmayan, >6,3 ms,) grupta GDF-15 ile diğer ölçülen değişkenler arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Hasta grubunda ölçülen GDF-15 değerleri ile kalp ve karaciğer T2\* MR süreleri, ferritin, yıllık ES alım miktarı arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Ancak anormal (demir birikimi olan, 6,3< ms) grupta GDF-15 ile Hb arasında negatif yönlü ve anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $R=-0,405$ ;  $p=0,019$ ).

**Tablo 4.6.**Karaciğer T2\* MR süresine göre normal ve anormal grupların GDF-15 değerleri ile kalp ve karaciğer T2\* MR süresi, ferritin, yıllık ES miktarı ve Hb arasında Spearman's Rho korelasyon katsayısı ve anlamlılık değerleri

<i>Rho (p)</i>		<b>Kalp</b>	<b>Karaciğer</b>	<b>Ferritin</b>	<b>Yıllık ES</b>	<b>Hb</b>
<i>Karaciğer</i>		<b>T2* MR</b>	<b>T2* MR</b>	<b>(ng/ml)</b>	<b>miktarı</b>	<b>(g/dl)</b>
<i>T2* MR</i>		<b>(ms)</b>	<b>(ms)</b>		<b>(ml/kg/yıl)</b>	
<b>Normal</b>	<b>GDF-15</b>	0,401	0,313	-0,044	0,540	-0,041
<b>(&gt;6,3 ms)</b>	<b>(pg/ml)</b>	(p=0,174)	(p=0,297)	(p=0,887)	(p=0,057)	(p=0,894)
<b>Anormal</b>	<b>GDF-15</b>	0,272	-0,342	0,154	-0,240	<b>-0,405*</b>
<b>(&lt;6,3 ms)</b>	<b>(pg/ml)</b>	(p=0,126)	(p=0,051)	(p=0,393)	(p=0,178)	<b>(p=0,019)</b>

Vakalar, karaciğer T2\* MR süresi ile belirlenen karaciğerdeki demir birikimi şiddetine göre sınıflandırılmış (normal, hafif, orta, ağır) ve gruplar arasında verilerin karşılaştırması yapılmıştır (**tablo4.7**). Karaciğerde demir birikimi olmayan ve normal (>6,3 ms) olarak adlandırılan grupta karaciğer T2\* MR süresi ortalama 10,06±2,53 ms, demir birikimi hafif (2,7-6,3 ms) olan grupta ortalama 4,03±1,11 ms, demir birikimi orta (1,4-2,7 ms) olan grupta ortalama 1,95±0,25 ms ve demir birikimi ağır olan grupta ise ortalama 1,08±0,21 ms bulunmuştur. Karaciğer T2\* MR süresine göre karaciğerde demir birikim şiddetine göre vaka sayı oranları **şekil 4.8**' de gösterilmiştir.



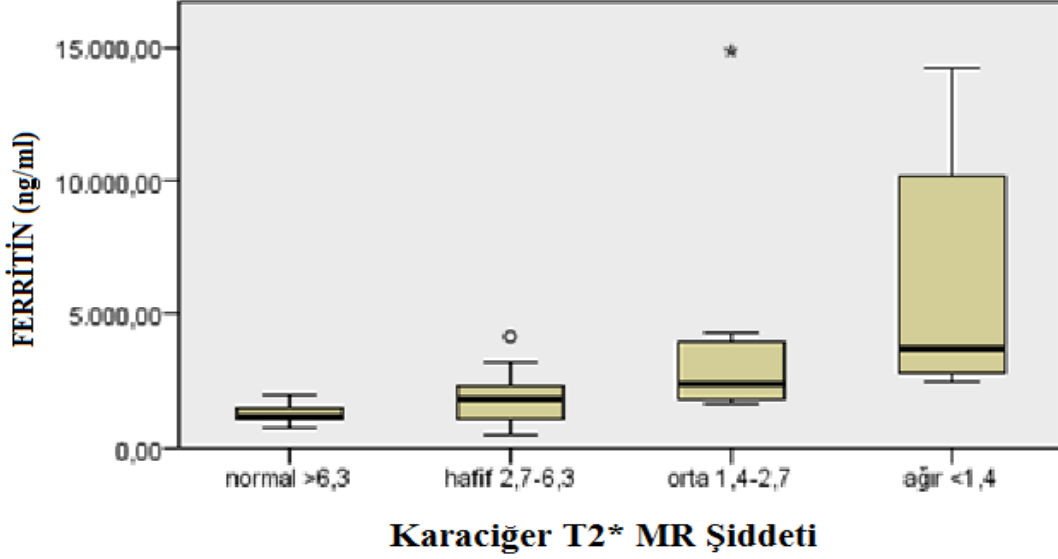
**Şekil 4.8** Karaciğer T2\* MR süresine göre şiddeti belirlenmiş vakaların sayısal dağılımı

**Tablo 4.7.** Karaciğer T2\* MR süresi ile belirlenen demir birikimi şiddetine göre sınıflandırılmış gruplar arasında verilerin karşılaştırması

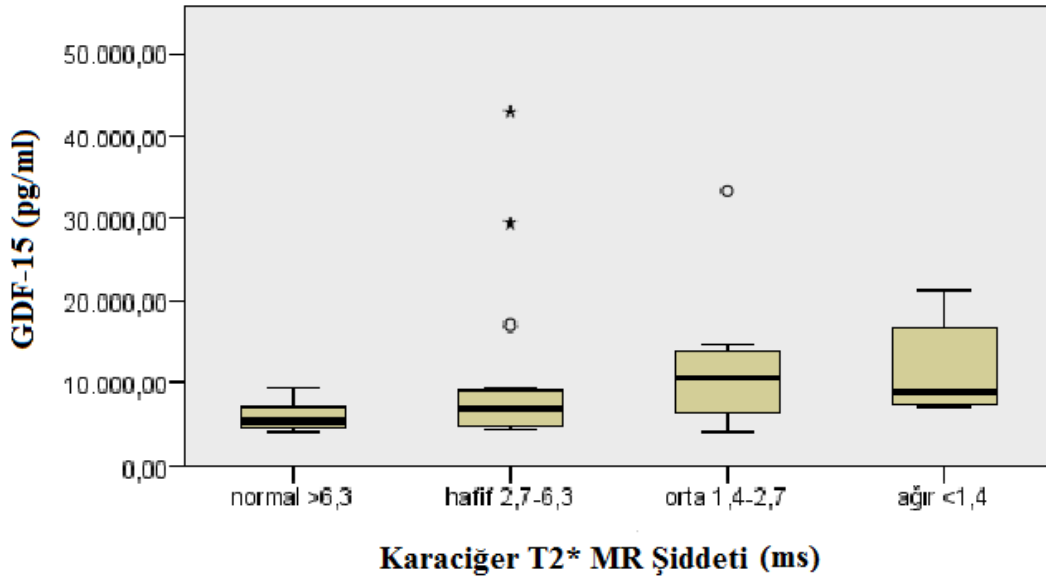
Karaciğer T2* MR (N=46)	Normal (>6,3 ms) (n=13)	Hafif (2,7-6,3 ms) (n=17)	Orta (1,4-2,7 ms) (n=8)	Ağır (<1,4 ms) (n=8)	
	Ortalama±SS				<i>P</i> değeri
Yaş (yıl)	9,78±5,19	10,57±6,76	15,06±7,70	17,91±5,10	0,025
Tanı Yaşı (ay)	8,38±3,68	8,08±4,96	14,62±18,66	5,87±2,23	0,345
AST (U/L)	26,00±5,88	30,23±10,58	49,50±18,26	69,37±40,42	<0,001*
ALT (U/L)	15,61±8,49	24,05±17,73	54,25±31,89	78,62±47,72	<0,001*
Ferritin (ng/ml)	1240,81±333,13	1845,20±980,72	4032,11±4466,26	5855,36±4533,82	<0,001*
CRP (mg/L)	2,24±0,47	2,07±0,31	2,00±0,00	2,31±0,45	0,144
GDF-15 (pg/ml)	5919,61±1711,29	10507,94±10347,79	11156,37±5548,02	12513,87±9061,88	0,014*
HB (g/dl)	8,96±0,58	9,15±0,74	8,51±1,34	8,82±0,68	0,675
Kalp T2* MR (ms)	34,66±8,05	36,03±8,15	29,74±13,62	24,25±15,84	0,295

Karaciğerdeki demir birikiminin şiddeti arttıkça karaciğer fonksiyon testleri olan AST ve ALT değerlerinin giderek arttığı görülmüş ve gruplar arasında anlamlı derecede fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Karaciğer T2\* MR süresi ile belirlenen demir birikimi şiddetine göre bakıldığında, ferritin (**şekil 4.9**) ve GDF-15 (**şekil 4.10**) değerlerinde hastalığın şiddeti ile korele olarak arttığı gözlenmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (ferritin:  $p < 0,001$ , GDF-15:  $p = 0,014$ ). Kalp T2\* MR sürelerine bakıldığında, karaciğer T2\* MR süresine göre hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermemiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0,295$ ). Her dört grupta da CRP ortalama değerleri biyokimyasal olarak normal aralıkta (0-5 mg/L) bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur

( $p=0,144$ ). Karaciğer T2\* MR süresi ile belirlenen demir birikimi şiddetine göre sınıflandırılmış gruplar arasında bakılan hemoglobin, yaş, tanı yaşı değerleri arasındada karşılaştırma yapılmış olup, dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.9.** Karaciğer T2\* MR süresine göre demir birikim şiddetinin Ferritin değerlerine göre karşılaştırılması



**Şekil 4.10.** Karaciğer T2\* MR süresine göre demir birikim şiddetinin GDF-15 değerlerine göre karşılaştırılması

Vakalara, kardiyak demir birikimini göstermek amacıyla Kalp T2\* MR çekilmiş olup, T2\* MR süresine göre, normal ( $>20$  ms, kalpte demir birikimi olmayan) ve anormal

(<20 ms, kalpte demir birikimi olan) olarak gruplandırıldı ve karşılaştırmalar yapıldı (**tablo 4.8**). Normal grupta 40 vaka varken, anormal grupta yalnızca altı vaka vardı.

**Tablo 4.8.** Kalp T2\* MR süresine göre normal ve anormal grupların karşılaştırılması

Kalp T2* MR	Normal (>20 ms) (n=40, %86,9)	Anormal (<20 ms) (n=6, %13,04)	<i>p</i> <i>değeri</i>
	Ortalama±SS		
Yaş (yıl)	11,94±6,65	15,57±7,83	0,215
Tanı Yaşı (ay)	9,48±9,14	5,17±2,32	0,051
AST (U/L)	34,15±14,48	72,83±48,5	0,055
ALT (U/L)	30,73±25,6	74,33±60,81	<b>0,036*</b>
CK-MB (ng/ml)	1,62±0,81	1,6±1,16	0,513
Troponin (ng/ml)	0,01±0,01	0,04±0,05	<b>0,021*</b>
Ferritin (ng/ml)	1945,73±981,62	8128,32±6277,8	<b>0,047*</b>
CRP (mg/L)	2,14±0,37	2,27±0,43	0,493
GDF-15 (pg/ml)	9630±8210,44	9958,67±6102,78	0,577
HB (g/dl)	8,91±0,84	9,07±0,86	0,787
Karaciğer T2* MR (ms)	5,21±3,78	2,56±3,11	<b>0,019*</b>
Ağırlık (kg)	34,58±17,01	34,67±15,15	0,937
Boy uzunluğu (cm)	135,43±28,31	136±28,68	0,962
Yıllık ES alım miktarı (ml/kg/yıl)	167,88±37,36	153,67±26,7	0,379

Kalp T2\* MR süresine göre normal (n:40, 86,9) ve anormal (n:6, %13,04) olan vakalar arasındaki verilere baktığımızda; karaciğer fonksiyon testlerinden AST değerleri, her iki grup arasında anlamlı bir fark yok iken, ALT gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (p=0,036). Normal grupta ALT ortalama 30,73±25,6 U/L

bulunurken, anormal grupta yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuş olup ortalama  $74,33 \pm 60,81$  U/L olarak bulunmuştur. Aynı şekilde troponin değeri de anormal olan grupta minimal yüksek bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Ancak troponin değerleri her iki grupta biyokimyasal olarak normal aralıkta (troponin:  $0-0,06$  ng/ml) idi. Anormal olan grupta ferritin düzeyi ortalama  $8128,32 \pm 6277,8$  ng/ml olup, normal vakalara ( $1945,73 \pm 981,62$  ng/ml) göre 4 kat daha yüksekti. GDF-15 değerlerine bakıldığında ise, normal olan grupta ortalama  $9630 \pm 8210,44$  pg/ml iken, anormal olan grupta normal gruba nazaran yüksek değere sahipti, ortalama  $9958,67 \pm 6102,78$  pg/ml idi. Ancak her iki grup arasında GDF-15 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,577$ ).

Daha öncede belirttiğimiz gibi, yapılan istatistiksel analiz sonucunda karaciğer T2\* MR sürelerine göre hepatik demir birikimi olan anormal grup ile demir birikimi olmayan normal grup arasında kardiyak T2\* MR süreleri farklı değildi, Ancak kalp T2\* MR sürelerine göre hepatik demir birikimi olan anormal grup ile hepatik demir birikimi olmayan normal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi ( $p=0,019$ ). Normal olan grupta kalp T2\* MR süresi ortalama  $36,04 \pm 6,84$  ms iken, anormal olan grupta ortalama  $8,91 \pm 4,64$  ms değerlerine sahip olup, vakalarımızda kardiyak demir birikimi arttıkça, karaciğer demir birikimininde arttığı görüldü. CRP değerleri her iki grupta biyokimyasal olarak normal aralıkta olup, akut faz reaktanı olarak negatif idi. Vakaların karşılaştırılmasında; yaş, tanı yaşı, ağırlık ve boy uzunluğu gibi demografik verilere bakıldığında istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) Ayrıca Hemoglobin, yıllık ES alım miktarı gibi değerler karşılaştırılmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=>0,05$ ).

Kalp T2\* MR süresine göre gruplandırılan normal (kalpte demir birikimi olmayan) ve anormal (kalpte demir birikimi olan) vakaların kendi GDF-15 değerlerinin, kalp ve karaciğer T2\* MR, ferritin, hb ve yıllık ES alım miktarları değişkenleri arasındaki korelasyonlar incelendi (**Tablo 4.9**). Kalpte demir birikimi olmayan normal ( $>20$  ms) vakaların değerlerine bakıldığında, GDF-15 ile karaciğer T2\* MR süresi arasında negatif yönlü ve anlamlı %43,5 düzeyinde korelasyon bulundu ( $p=0,05$ ). Ferritin ve yıllık ES alım miktarları ile anlamlı korelasyon tespit edilmezken, hb ile negatif yönlü zayıf korelasyon tespit edildi ( $R=-0,328$ ;  $p=0,039$ ). Kalpte demir birikimi olan anormal ( $<20$  ms) vakalarda ise GDF-15 ile diğer değişkenler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.9.** Kardiyak T2\* MR süresine göre kalpte demir birimi olan(normal) ve olmayan (anormal) vakalar arasında; GDF-15 ile MR süresi, ferritin, yıllık ES alım miktarı ve Hb değerlerinin Spearman's Rho korelasyon katsayısı ve anlamlılık değerleri

<i>Rho (p)</i>		<b>Kalp T2* MR (ms)</b>	<b>Karaciğer T2* MR (ms)</b>	<b>Ferritin (ng/ml)</b>	<b>Yıllık ES alım miktarı (ml/kg/yıl)</b>	<b>Hb (g/dl)</b>
<b>Normal Kardiyak T2* MR</b>	<b>GDF-15 (pg/ml)</b>	0,220 (p=0,143)	<b>-0,435 (p=0,005)*</b>	0,132 (p=0,418)	-0,240 (p=0,136)	<b>-0,328* (p=0,039)</b>
<b>Anormal Kardiyak T2* MR</b>	<b>GDF-15 (pg/ml)</b>	0,325 (p=0,168)	-0,771 (p=0,072)	0,714 (p=0,111)	0,600 (p=0,208)	-0,116 (p=0,827)

Kalp T2\* MR süresine göre kalpte demir birikimi olmayan normal (>20 ms) ve demir birikimi olan anormal (<20 ms) vakaların kendi içerisinde karaciğer T2\* MR süresi ile kardiyak T2\* MR süresi arasında korelasyon analizi yapılmış ve **tablo 4.10'da** gösterilmiştir. Kalpte demir birikimi olan anormal grubun karaciğer T2\*MR süreleri ile kardiyak T2\*MR süreleri arasında pozitif yönlü ve güçlü bir korelasyon saptandı (R=0,829; p=0,042). Kalpte demir birikimi olmayan normal grupta ise her iki T2\* MR süresi arasında korelasyon saptanmadı.

**Tablo 4.10.** Karaciğer ve kardiyak T2\* MR süreleri arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri

<i>Rho (p)</i>		<b>Kardiyak T2* MR (ms)</b>
<b>Normal (Kardiyak demir birikimi olmayan)</b>	<i>Karaciğer T2* MR (ms)</i>	0,001 (p=0,999)
<b>Anormal (Kardiyak demir birikimi olan)</b>	<i>Karaciğer T2* MR (ms)</i>	<b>0,829 (p=0,042)*</b>

Çalışmaya dahil edilen vakaların yaklaşık üçte birine splenektomi (n:14, %30,4) yapılmıştı. Vakaların verileri splenektomi durumuna göre karşılaştırılmış ve **tablo 4.11'de** gösterilmiştir. Splenektomi genel olarak yaşı daha yüksek olan hastalarda mevcuttu ve splenektomi olanların yaş ortalaması 18,35±5,41 iken, splenektomi olmayanların

(n:32,%69,5) yaş ortalaması 9,81±5,70 idi. GDF-15 değeri splenektomi olan hastalarda daha yüksek değere sahipti (12137,64±10138,22 pg/ml ). Splenektomi olmayan hastalarda ise ortalama GDF-15 değeri 8594,53±6617,12 pg/ml idi. Ancak her iki grup arasında GDF-15 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,077). Karaciğer T2\* MR süresi gruplar arasında anlamlı derecede farklı bulunurken (p=<0,001), kardiyak T2\* MR süresi farklı değildi (p=0,720). Karaciğer T2\* MR süreleri splenektomi olan hastalarda daha yüksek bulundu. Splenektomi olan hastalarda yıllık ES alım miktarı (134,29±24,56 ml/kg/yıl) splenektomi olmayan vakalara göre daha azdı. Splenektomi olan vakalarda yıllık ES alım miktarı ortalama 179,91±31,6 ml/kg/yıl bulunmuş olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark mevcut idi (p<0,001). Buna rağmen ferritin düzeyi splenektomi olan grupta ortalama 3096,08±2853,83 ng/ml bulunmuş olup, splenektomi olmayan gruba göre yaklaşık 500 ng/ml daha yüksek idi. Ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,316).

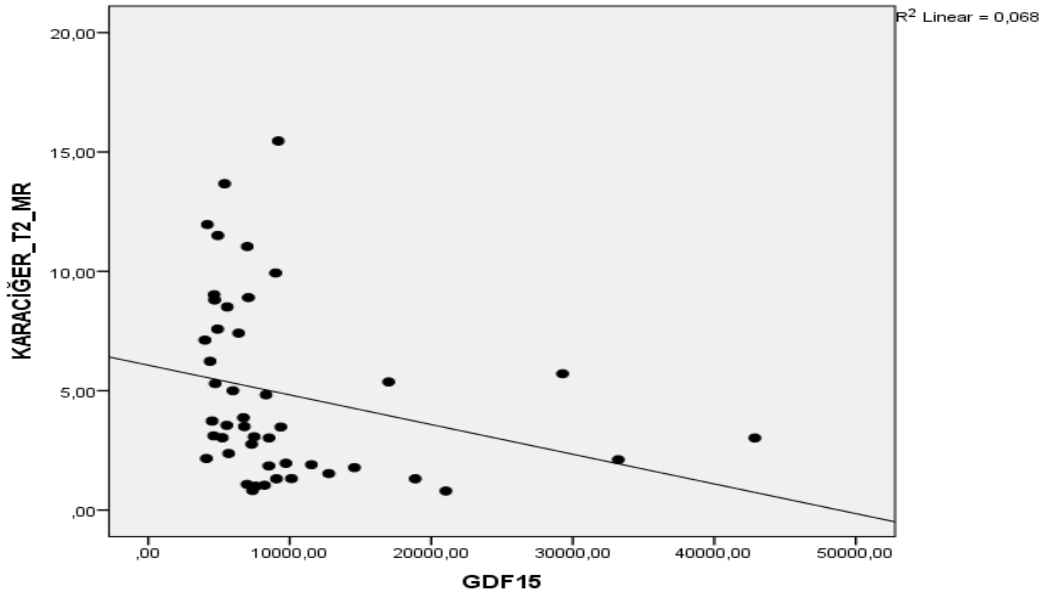
**Tablo 4.11.** Splenektomi durumuna göre vakaların ölçüm değerleri

Splenektomi	Var (n=14) (%30,4)	Yok(n=32) (%69,5)	p değeri
	Ortalama±SS		
Yaş (yıl)	18,35±5,41	9,81±5,70	<0,001*
Ferritin (ng/ml)	3096,08±2853,83	2601,68±3241,91	0,316
GDF-15 (pg/ml)	12137,64±10138,22	8594,53±6617,12	0,077
HB (g/dl)	8,96±0,9	8,92±0,82	0,990
MCV (fl)	79,01±5,28	78,18±3,48	0,459
Kalp T2* MR (ms)	31,69±14,89	32,86±9,64	0,849
Karaciğer T2*MR (ms)	5,93±3,89	2,43±2,06	<0,001*
Yıllık ES alım miktarı (ml/kg/yıl)	134,29±24,56	179,91±31,6	<0,001*

Tüm vakaların GDF-15 ile diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyonlar genel hasta grubu içerisinde değerlendirildi (**tablo 4.12**). GDF-15 değerleri ile yaş ( $R=0,602$ ;  $p<0,001$ ) arasında pozitif ve güçlü korelasyon tespit edildi. GDF-15 değerleri ile karaciğer T2\* MR süresi arasında ise negatif anlamlı bir korelasyon saptandı (**şekil 4.11**) ( $R=-0,474$ ;  $p=0,001$ ) Ferritin ve kalp T2\* MR süresi ile GDF-15 değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Tablo 4.12.** GDF-15 ile ölçüm değerleri arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri

Spearman's Rho Korelasyon R (p)	AST (U/L)	ALT (U/L)	CK-MB (ng/ml)	Ferritin (ng/ml)	Yıllık ES alım miktarı (ml/kg/yıl)
<b>GDF-15 (pg/ml)</b>	R 0,444 p (0,002)	0,352 (0,017)	-0,224 (0,134)	0,252 (0,092)	-0,166 (0,271)
	Yaş (yıl)	Hb (g/dl)	MCV (fl)	Karaciğer T2* MR (ms)	Kalp T2* MR (ms)
<b>GDF-15 (pg/ml)</b>	R <b>0,602</b> p ( <b>p&lt;0,001</b> )*	-0,274 (0,065)	-0,020 (0,897)	<b>-474</b> ( <b>p=0,001</b> )*	0,220 (0,143)



**Şekil 4.11.** Tüm vakaların GDF-15 değerleri ile Karaciğer T2\* MR süreleri arasındaki korelasyon grafiği

## 5. TARTIŞMA

Beta talasemi majör, globin zincir sentezindeki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan, inefektif eritropoez ve eritrositlerin artmış hemolizi ile karakterize olan, günümüzde Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülen, çok geniş klinik varyasyon gösteren genetik geçişli bir hematolojik hastalıktır. Kısalmış eritrosit ömrü, hızlı demir döngüsü ve dokularda demirin birikimi, morbidite ve mortaliteden sorumlu esas faktörlerdir (Kassab ve ark 2003, Naithani ve ark 2006).

Beta talasemi major hastalarında tedavide temel prensip kan transfüzyonudur. Transfüzyon ile hastalarda hemoglobinin yükselmesiyle beraber anemi düzelir ve doku hipoksisi önlenir. Buradaki amaç, normal fizik aktivite ve büyümenin sağlanması, aneminin düzeltilmesi ve buna sekonder olan ekstramedüller hematopoez ve kemik değişikliklerinin önlenmesidir. 3-4 haftada bir düzenli olarak ES transfüzyonları tekrarlanır (Martin 2013).

Talasemi majör hastalarında tekrarlayan ES transfüzyonları, inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistemden artmış olan demir emilimi sonucu vücutta demir birikimi gelişir. Bunlar içindeen talasemi majör için önemli pay, transfüzyonel hemosiderozise aittir (Gabutti 1996). Dokudaki demir birikimini noninvaziv olarak ölçmek için; MRI tekniklerinin kullanımı, 1980'lerin başından beri denense de, ancak 2001 yılında Anderson ve arkadaşlarının geliştirdiği ölçüm tekniği ile klinik kullanıma girmiştir (Anderson ve ark 2001).  $\beta$ -talasemi majörlü hastalarda kardiyak demir birikimi ile ilişkili aritmiler ve kalp yetmezliği en sık ölüm nedeni olması nedeniyle, myokardial demir birikimini ölçen non-invaziv bir teknik olan kardiyak T2\* MR görüntüleme ile kalp demir yoğunluğunun saptanması son yıllarda altın standart yöntem olarak kabul görmüştür. Dokulardaki demir birikiminin invazif olmayan yöntemlerle belirlenmesi, bu hastaların çeşitli komplikasyonlar yönünden yeterli takibini sağlar (Anderson ve ark 2004, Tanner ve ark 2006).

Organizmada demir, karaciğerden salınan hepsidin tarafından düzenlenmekte olup, intestinal emilim ve lizise uğrayan eritrositlerden ortaya çıkan demirin dengede tutulması sağlanır. Bazı TGF- $\beta$  üyeleri (BMP2, 4, 9) hepsidin ekspresyonunu SMAD 2 mesaj yolağı üzerinden düzenlemektedir (Babitt ve ark 2007, Wang ve ark 2005). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, beta talasemi hastalarında GDF-15'e bağlı olarak hepsidin sentezinde

baskılanma tanımlanmış olup, GDF-15'in demir metabolizmasındaki rolüne dikkat çekilmiştir (Tanno ve ark 2007).

Bu çalışmada, demir birikimine bağlı oluşan oksidatif stres ve bunun neticesinde salınan hormonlardan biri olan GDF-15 hormonunun, vücuttaki demir yükü ve T2\* MRI ölçümleri ile arasındaki ilişkiyi ve bu hormonun sekonder komplikasyonlar açısından yol gösterici bir biyobelirteç olarak değerlilik durumunu belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya alınan 46 vakanın 20'si erkek (%43,5), 26'sı kız (%56,5) idi. Hastaların yaşları 1,3-25 yaş arasında değişmekte idi ve yaş medyanı 12,4 yıl, ortalaması ise 12,40±6,82 yıldı. Cinsiyete göre baktığımızda ise; erkeklerin yaş medyanı 14,6 yıl, kızların yaş medyanı 11,65 yıl idi. Talasemi majör olan bebeklerde doğumda hiçbir klinik bulgu yoktur. Yaşamın 4-6 aylarında anemi ve anemiye bağlı semptomlar ortaya çıkar ve tanı alırlar. Hastalar geç dönemde kalp yetmezliği bulguları ile gelip, tanı almaları da gecikebilir (Ünal 2010) Bizim çalışmamızda tanı alınan genel yaş medyanı ise 6 ay olup, erkekler ortalama 12,39±11,2 aylıkken, kızlar ise ortalama 7,15±3,35 aylıkken tanı almışlardı. Vakaların homojen dağılmaması ve geç tanı alanların olması, ortalama değerlerin yüksek bulunmasının sebebi olabilir.

Talasemi majörlü hastalardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeniyle artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı, artmış demir yükünün endokrin hipotalamo-hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler gibi nedenler sayılabilir (Sangün 2010). Baytan ve arkadaşlarının talasemi grubu ile yaptığı çalışmada %38,6 hastada büyüme geriliği saptanmıştır. Hasta grubunda büyüme geriliği 6 yaşından sonra saptandığı bildirilmiştir (Baytan ve ark 2008). Talasemi majörlü hastalarda büyüme geriliği yaşamın ilk veya ikinci yılında ortaya çıkabilsede genellikle 6 ila 8 yaşından sonra daha belirgin olarak tespit edilmektedir (Kutlu ve ark 2006). Sayılı ve arkadaşları 57 kişilik talasemi majörlü hasta grubu ile yaptığı çalışmada boy kısalığı oranını %3,6 olarak bulmuştur (Sayılı ve ark 2009). Bizim çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğu (%62,1; n=23) normal sınırlarda (10-90 persentil) boy uzunluğuna sahipken, 0-18 yaş arasında boy kısalığı oranı %27 idi. Güler ve arkadaşları talasemi majörlü hasta grubunda büyüme geriliğini %34 olarak bulmuşlardır (Güler ve ark 1999). Hastalarımızın çoğunluğu (%62,1) normal (10-90 persentil) vücut

ağırlığında bulundu, yineçoğu (n=32; %69,5) normal VKİ'ne sahip iken gelişme geriliği %26 oranında bulundu. Verilerimiz literatür verilerine yakın olarak bulundu.

Talasemi major hastalarında hedeflenen hemoglobin değerine göre transfüzyon öncesi farklı transfüzyon yaklaşımları mevcuttur. Transfüzyon öncesi, hemoglobinin 9,5 g/dl'nin üzerinde ve ortalama olarak 12-13 g/dl'ye yükseltecek şekilde transfüzyon yapılması sıklıkla önerilen yaklaşımdır (Cunnigham 2009). Çalışmamızda pretransfüzyonel olarak alınan hemoglobin değeri ortalama  $8,93 \pm 0,83$  median değeri 9 bulunmuş olup, hastalarımızın ortalama pretransfüzyon hemoglobin değerlerinin önerilen 9,5 g/dl değerine yakın olduğu görülmektedir.

Serum ferritini vücut demir depolarının en sık kullanılan indirek göstergesidir. Talasemi majör hastalarında, demir yükünün monitorizasyonu ve şelasyon alanındaki gelişmeler ile birlikte demir şelasyonunun yönetimi mümkün olabilmekte, bu durum hastaların yaşam süresi ve yaşam kalitesi üzerine olumlu olarak yansımaktadır (Aydınok 2007). Sayılı ve arkadaşları 57 kişilik talasemi majörlü grup ile yaptığı çalışmada median ferritin değerini 2800 ng/ml (min-max:570-11068 ng/ml) olarak tespit etmişler (Sayılı ve ark 2009). Baytan ve arkadaşları ise talasemi majörlü çalışma grubundaki hastalarda median ferritin değerini 1976,15 ng/ml olarak bildirmişlerdir (Baytan ve ark 2008). Bizim çalışmamızda ortalama ferritin düzeyi  $2752,15 \pm 3105,78$  ng/ml (min-max:467,4-14868,5 ng/ml) , median değeri 1772,7 ng/ml olup belirtilen çalışmalara göre daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca tüm vakalarımızda ferritin değerinin güvenilir olması için bakılan CRP değerleri tüm vakalarda negatif idi. Ferritin değerinin belirtilen çalışmalara göre daha düşük oranda bulunması çalışmamıza katılan hasta popülasyonunun demir şelasyon tedavisine daha yüksek oranda uyum sağladığını ve bu nedenle demir birikiminin daha düşük oranda olabileceğini düşündürmektedir. Shamsian ve arkadaşlarının 93 beta talasemi majör hastası (erkek:41 kadın:52) üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada serum ferritin değerleri erkeklerde ortalama  $2633 \pm 23,07$  ng/ml, kadınlarda ortalama  $2249 \pm 16,09$  ng/ml bulunmuş ve serum ferritin değerleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (p:0,35) (Shamsian ve ark 2012). Bizim çalışmamızda da serum ferritin değerleri erkeklerde ortalama  $2286,35 \pm 2431,39$  ng/ml, kadınlarda  $3110,46 \pm 3544,39$  ng/ml bulunmuş olup, her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p:0,15). Literatür de serum ferritin ile cinsiyet arasında ilişki bulunmadığını gösteren birçok çalışma mevcut olup, verilerimiz literatür ile uyumludur.

Talasemi majör olgularında kardiyak demir birikimi yaşamın 2. dekadında başlamakla beraber, yaş ve kalp demiri arasında doğrusal bir ilişki bulunmamaktadır. Bu durum sadece transfüzyon süresini değil, şelasyon süresi ve uyumunun da kardiyak demir birikiminin majör belirleyicileri olduğunu düşündürmektedir (Kirk ve ark 2009, Wood ve ark 2008). Yapılan bir çalışmada talasemi majör olgularının prospektif izleminde, T2\* değeri 10 ms'nin altında olanların kalp yetmezliği açısından yüksek riskli grubu temsil ettiği bildirilmiştir (Kirk ve ark 2009). Ülkemizde yaşları 10-34 arasında (ortalama 21±5,5 yıl) değişen 90 beta talasemi majör olgusunun %27'sinde kalp T2\*MR değeri 10 ms'nin altında bulunmuştur (Aydınok ve ark 2009). Wood ve arkadaşlarının yaş ortalamaları 15,7±1,4 yıl olan 19 beta talasemi majörlü hastasını değerlendirdikleri çalışmada, kalp T2\*MR süresi ortalama 26.1±4.1 msn olarak bulunmuş, hastaların %42'sinde kalpte anormal demir birikimi saptanmıştır (Wood ve ark 2003). Bizim çalışmamızda ise kalp T2\*MR süresi ortalama 32,50±11,33 msn olarak bulundu. Hastaların %8,6'sında (n:4) ağır, %4,3'ünde (n:2) orta derecede kardiyak demir birikimi olup, tüm hastaların %13,04'ünde kalpte anormal demir birikimi saptanmıştır. Çalışmamızda kalp T2\*MR ile beta talasemi majör hastalarında daha düşük oranda demir birikimi saptanmış olmasını; çalışmamıza katılan hastaların transfüzyon süresi, hastaların şelasyon süresi ve tedavisine uyumu ile ilgili parametrelerin değişkenlik göstermesi ile de açıklayabilir, hasta popülasyonunun demir şelasyon tedavisine daha yüksek oranda uyum sağladığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamıza dahil ettiğimiz 18 yaş üstü hasta sayısı 9 olup, bu sayının az olmasında (ki hastaların ilerleyen yaş ile beraber şelasyon tedavisine uyumu azalmaktadır), çalışmamızda belirtilen çalışmalardan kalpte demir birikimi oranının düşük çıkmasına ve ortalama T2\*MR süresinin daha yüksek bulunmuş olmasına sebep olabilir.

Karaciğer demir içeriği MRI yöntemiyle kolayca ve noninvaziv olarak ölçülebilir. T2\* MRI yöntemi ile tüm karaciğer içeriğindeki demir değerlendirilebilir, eş zamanlı alınan kardiyak kesitler ile kalp demiri de ölçülebilir (Kirk ve ark 2010). Kirk ve arkadaşlarının yaş ortalaması 30,9±8,8 olan, 43 beta talasemi majör ve 6 β-talasemi/HbE hastasından oluşan 49 vakalık bir çalışmada, karaciğer T2\*MR süresi ortalama 6,5±7,3 ms (min-max:0,5-26,2 ms) bulunmuş (Kirk ve ark 2010). Bizim çalışmamızda ise karaciğer T2\*MR süresi ortalama 4,87±3,78 ms olarak bulundu. Bu hastaların %37'sinde(n:17) hafif, %18'inde(n:8) orta, %18'inde(n:8) ağır derecede hepatik demir birikimi mevcut iken %28'inde(n:13) demir birikimi yoktu. Çalışma verilerinin birbirine

yakın olması hastaların transfüzyon süresi, hastaların şelasyon süresi ve tedavisine uyumu ile ilgili parametrelerin değişkenlik göstermesi ile açıklayabiliriz.

Normal eritropoezin gelişimi için GDF-15 gerekmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada GDF-15 (TGF- $\beta$ 1 olarak belirtilmiş) düzeyinin düşürülmesinin normal eritroid diferansiasyonda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Wang ve ark 2005). İneffektif eritropoez durumunda GDF-15 düzeyinin yüksek olması, eritroid prekürsörlerin GDF-15'e karşı yanıtının azalmasına ya da inefektif eritropoez ile artmış apoptozu engellemek için olabileceği düşünülmektedir. İneffektif eritropoezin düzeyine bağlı olarak gerekli durumlarda mezenkimal kök hücrelerin de GDF-15 salınımına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Normal bir kemik iliğinde ise fizyolojik şartlarda çok düşük miktarlarda GDF-15 bulunmaktadır (Wang ve ark 2005).

Tanno ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışma sonucunda, GDF-15 düzeyi sağlıklı gönüllülerde  $451\pm 87$  pg/ml bulunurken, beta talasemi majörlü hastaların serumunda GDF-15 düzeyinin çok yüksek olduğunu (ortalama 48000 pg/ml, min-max:5000-250000 pg/ml) bulmuşlardır (Tanno ve ark 2007). Yine Salussolia ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu, yaş ortalaması  $27,9\pm 9,0$  olan 140 vakalık bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde (n:100) GDF-15 düzeyini ortalama  $273\pm 104$  pg/ml olarak bulurken, 40 beta talasemi majör hastasında ise GDF-15 düzeyini ortalama  $6892\pm 6894$  pg/ml ( $720-52521$ ) olarak bulmuşlar (Salussolia ve ark 2008). Bizim çalışmamızda 46 beta talasemi majörlü hastanın GDF-15 düzeyi ortalama  $9672,86\pm 7910,36$  pg/ml olarak bulunmuş olup, literatür ile uyumlu olarak normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur.

Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili birçok çalışmada (Kempf ve ark 2009, Kempf ve ark 2007, Stahrenberg ve ark 2010, Lind ve ark 2009), GDF-15'in erkek cinsiyetten bağımsız olduğunun gösterilmesine rağmen, yapılan bir çalışmada (Khan ve ark 2009) GDF-15 seviyelerinin, akut myokard enfarktüs geçiren kadınlarda erkeklere göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmalardaki konuların az sayıda olması farklılıklara neden olabilir ki bu diğer faktörler ile GDF-15'in ilişkisi hakkındaki istatistiğin gücünü sınırlar (Hai-tao ve ark 2013). Bizim çalışmamızda ise GDF-15 düzeyi erkeklerde (ortalama  $12170,65\pm 9465,13$  pg/ml) kadınlara (ortalama  $7751,5\pm 5976,2$  pg/ml) nazaran daha yüksek bulundu ve her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Literatürden farklı bulduğumuz bu bilginin teyiti için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşüncesindeyiz.

Barzın ve arkadaşlarının yaşları 15-37 arasında değişen 33 beta talasemi majör (n; erkek:16, kadın:17) hastasında yapmış oldukları bir çalışmada, tüm hastalarda ortalama kalp T2\*MR süresini  $20,41 \pm 12,1$  ms bulmuşlar. Kadın hastaların 11 tanesi normal kalp T2\* MR süresine sahip iken 6 tanesi anormal kalp T2\* MR süresine sahip olup kardiyak demir birikimi tespit edilmiş. Erkek hastaların 4 tanesi normal kalp T2\* MR süresine sahip iken 12 tanesinde anormal süre mevcut olup kardiyak demir birikimi bulunmuş. Cinsiyetler arasında kalp T2\* MR süreleri açısından yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı farklılık ( $p:0,022$ ) bulunmuş. Barzın ve arkadaşları bu bulgu neticesinde, erkek hastaların kardiyak demir birikimi açısından daha yüksek risk faktörüne sahip oldukları yorumunu yapmışlar, fakat bunun nedeni açısından herhangi bir sebep belirtmemişler ve erkek hastaların kadın hastalara göre daha sıkı gözlem altında takip edilmeleri gerektirdiği düşüncesinde olduklarını ifade etmişlerdir (Barzın ve ark 2012). Bizim çalışmamızda ise erkek hastalarda ( $36,3 \pm 10,44$  ms) kalp T2\*MR süresi kadın hastalara ( $29,57 \pm 11,3$  ms) göre daha yüksek bulunmuş olup, her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi. Her iki cinsiyette de kalpte demir birikimi oranı ortalamalarının normal ( $>20$  ms) olduğu görüldü. Erkek hastaların 19'u normal iken, yalnızca 1 erkek hastada kalpte demir birikimi vardı. Kadın hastaların ise 21'i normal iken, 5'inde kalpte demir birikimi vardı. Literatürdeki bu çalışmadan farklı olarak elde ettiğimiz bu veriler, erkek beta talasemi majör hastalarının, kardiyak demir birikimi açısından daha düşük riske sahip olduğunu gösterdi. Bunun nedenini ise; bizim çalışmamızdaki erkek hastaların psikososyal faktörlere bağlı olarak şelasyon tedavisine daha yüksek uyum göstermelerinin etkili olabileceği düşüncesini taşımaktayız.

Shamsian ve arkadaşlarının yapmış oldukları yaşları 8-26 arasında değişen 93 beta talasemi majör (n; erkek:41 kadın:52) hastasında karaciğer T2\* MR süresi ortalama  $13, \pm 3,88$  ms (min-max:1,6-48,57 ms) bulunmuş. Karaciğer T2\* MR süresine bakarak hepatik demir birikimi açısından yapılan cinsiyetler arasındaki karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamamış ( $p:0,47$ ) (Shamsian ve ark 2012). Bizim çalışmamızda ise karaciğer T2\*MR süresi ortalama  $4,87 \pm 3,78$  ms olarak bulunmuş olup, bu çalışma ile uyumlu olarak cinsiyetler arasında karaciğer T2\* MR süreleri açısından (karaciğer T2\*MR; erkeklerde: $5,23 \pm 3,96$  ms, kadınlarda: $4,59 \pm 3,69$  ms) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p:0,557$ ). Beta talasemi majör hastalarında karaciğer demir birikiminin cinsiyete bağlı olarak değişkenlik göstermeyeceği kanaatindeyiz.

Beta talasemi majörlü hastalarda demir birikiminin hayatı tehdit edici sonuçları göz önüne alındığında, bu hastalarda demir birikimini saptanması ve takibi son derece önemlidir. Çalışmalar karaciğer demir yükünün vücut demir depolarını yansıttığını göstermektedir (Angelucci 2000). Tanner ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda, serum ferritini ile karaciğer T2\* MR değerleri arasında anlamlı bir ilişkinin mevcut olduğunu belirtmişlerdir (Tanner ve ark 2006) Ayrıca LIC (liver iron concentration) değeri ile karaciğer T2\* MR ve ferritin değerlerinin iyi bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Anderson ve ark 2001). Shamsian ve arkadaşlarının 93 beta talasemi majör hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada karaciğer T2\* MR süresi ile serum ferritin değerleri arasında korelasyon olduğu görülmüş ( $r:-0,38$ ;  $p<0,001$ ) (Shamsian ve ark 2012). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, karaciğer T2\* MR süresine göre karaciğerde demir birikimi olan ve olmayan hastaların serum ferritin değerleri karşılaştırıldığında, karaciğer T2\*MR süresi anormal olan hastalarda, normal olanlara nazaran serum ferritini daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0,001$ , normal:  $1240,81\pm333,13$  ng/ml, anormal:  $3347,52\pm3497,06$  ng/ml). Yine aynı şekilde karaciğer T2\* MR süresi ile hastalar; karaciğerdeki demir birikim şiddetine göre normal, hafif, orta, ağır olarak gruplandırılmış ve gruplar arasında ferritin değerleri karşılaştırılmış olup, ferritin düzeyi arttıkça karaciğerdeki demir birikim şiddetinin arttığı tespit edilmiş ve ferritin düzeyi ile karaciğerdeki demir birikim şiddetinin pozitif olarak korele olduğu görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak, karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT değerleri, karaciğer T2\* MR süresine göre anormal olan grupta daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Bu durum, hastalarda şelasyon tedavisinin serum ferritin ve karaciğer T2\* MR ile yakın takibinin önemini bir kez daha vurgulamıştır. Brittenham ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda karaciğer demir depolarının karaciğer T2\* MR ile değerlendirilen vücut demir yükünün kümülatif transfüzyonel demir yükü ve yıllık ES alım miktarı ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiş (Brittenham ve ark 1994). Çalışmamızda hastaların yıllık ES alım miktarları, karaciğer T2\*MR süresi anormal (karaciğerde demir birikimi olan) olan hastalarda normal olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel anlamlı farklılık mevcut idi ( $p:0,027$ ). Hastalarda ES alım miktarı arttıkça vücutta oluşan kümülatif demir birikiminin karaciğer T2\* MR süresi ile ilişkili olduğu görüldü.

Anderson ve arkadaşlarının 2001 yılında 106 talasemi majör hastasında, kardiyak MRG ile miyokardiyal demir miktarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada da T2\*

değerleri ile karaciğer T2\* MR süresi arasında korelasyon saptanmamıştır (Anderson ve ark 2001). Literatürdeki diğer çalışmalarda da aynı şekilde kalp ve karaciğer T2\* MR süreleri arasında ilişki saptanmamıştır (Tanner ve ark 2006). Yine Shamsian ve arkadaşlarının beta talasemi majörlü hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada karaciğer T2\* MR ile kalp T2\* MR süreleri arasında herhangi bir korelasyon ve ilişki tespit edilememiş (p:0,04) (Shamsian ve ark 2012). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak karaciğer T2\* MR süresine göre normal ve anormal olan hastalarda, kalp T2\* MR süreleri ile anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,518). Yine aynı şekilde karaciğer T2\* MR süresi ile hastalar, karaciğerdeki demir birikim şiddetine göre normal, hafif, orta, ağır olarak gruplandırılmış ve grupların arasında karaciğer T2\*MR süresi ile kalp T2\* MR süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,295).

TGF- $\beta$  sitokin ailesine ait olan GDF-15 birçok dokunun büyümesi, farklılaşması ve tamirinde rol alan moleküllerdir. GDF-15 yetişkin bireylerin karaciğerlerinde yüksek seviyelerde görülmekte olup, karaciğerdeki çeşitli hasarlar sonrasında yükselmektedir (Raedle-Hurst et al. 2010). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak karaciğer T2\* MR süresine göre karaciğerde demir birikimi yüksek olan hastalarda GDF-15 düzeyleri normal hastalara göre çok daha yüksek bulunmuş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (p:0,008). Karaciğer T2\* MR süresi ile hastalar; karaciğerdeki demir birikim şiddetine göre normal, hafif, orta, ağır olarak gruplandırılmış ve gruplar arasında karşılaştırma yapılmış olup, GDF-15 düzeylerinin karaciğerde demir birikimi arttıkça dahada yükseldiği ve karaciğerdeki demir birikim şiddeti ile korele olduğu görülmüştür (r:-47,4 p:0.001). Yine aynı şekilde kalpte demir birikimi olmayan hastaların (böylece demirin yol açtığı kardiyotoksisite nedeni ile salınan GDF-15 hormonunu ekarte ederek) GDF-15 düzeylerinin karaciğer T2\* MR süresi düştükçe, yani hepatik demir birikimi arttıkça yükseldiğini ve korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Bu bulgularımız ışığında beta talasemi majör hastalarında hepatik demir birikimi ve hepatik hasarlanmayı göstermede GDF-15 hormonunun prognostik bir belirteç olabileceği düşüncesindeyiz.

Pasricha ve arkadaşlarının 31 beta talasemi majör hastasında yapmış olduğu bir çalışmada transfüzyon sonrası hemoglobin değerindeki artış ile GDF-15 hormonu seviyelerinin azaldığını tespit etmişler ve negatif yönde korelasyon tespit etmişler (r:-35,8, p<0,001) (Pasricha ve ark 2013). Bizim çalışmamızda Karaciğer T2\* MR süresine göre normal ve anormal gruplar kendi içlerinde GDF-15 değerleri ile korelasyonuna bakılmış olup, anormal (hepatik demir birikimi olan) grupta hemoglobin değeri düştükçe GDF-15

hormon düzeylerinin arttığı görüldü (negatif yönde anlamlı korelasyon R:-0,405 p:0,019). Literatürde bununla ilgili beta talasemi majör hastalarında yapılmış çalışma sayısı çok az olmakla birlikte bu bulgumuzdan yola çıkarak, Hb değerindeki düşme ile dokulara ulaşan oksijen miktarı azalmakta ve bunun sonucunda hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkan oksidanlara yanıt olarak GDF-15 hormonun salgılandığı düşüncesindeyiz. Bir diğer düşüncemiz ise, hb değerindeki düşme ile vücudun intestinal demir emilimini artırmak için hepsidin sentezini baskılayan GDF-15 hormon yapımını artırması olabilir.

Serum ferritin değeri, talasemili hastalarda vücut demir birikimini gösteren bir parametre olarak kullanılmakla birlikte %100 güvenilir değildir. Endomiyokardiyal biyopsi ile saptanan kardiyak demir birikimi ile serum ferritini arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (Aessopos ve 2005). Ağır kardiyak hemosiderozisli olgularda bile, serum ferritin düzeyi düşük olabilir. Literatürde de serum ferritin değerleri ile kalp T2\*MR değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır (Tanner 2006, Anderson 2001). Bunun aksine Shamsian ve arkadaşlarının 93 beta talasemi majör hastasında yapmış olduğu bir çalışmada ise serum ferritin düzeyi ile kalp T2\* MR değerlerinin korele olduğunu tespit etmişler (Shamsian 2012). Bizim çalışmamızda serum ferritin değerleri kalp T2 MR süresine göre anormal (kardiyak demir birikimi olan) hastalarda normal (kardiyak demir birikimi yok) hastalara göre daha yüksek bulunmuş, korelasyon göstermiş ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p:0,047). Literatürde serum ferritin düzeyi ile kalp T2\*MR sürelerinin ilişkisi açısından genel görüş, korelasyon göstermediği ve anlamlı bir ilişkisinin olmadığı yönünde olup, çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Bu durum hastaların multifaktöriyel olarak (şelasyon tipi, tedaviye uyum, yaş, psikosoyal faktörler vs.) farklılık göstermesinden kaynaklanıyor olabileceği gibi, bizim çalışmamızda serum ferritin ile kalp T2\* MR sürelerinin ilişkili olmasını buna bağlayabiliriz. Kalp ve karaciğer demir birikimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, vücutta kümülatif olarak biriken aşırı demir yükünün önce karaciğerde birikime uğradığı ve karaciğerde depolanma kapasitesi aşıldıkça kalpte demir birikiminin başladığı düşünülür (Noetzli ve ark 2008). Ayrıca şelasyon sağaltımı altındaki olgularda, karaciğer ve kalp demir birikimi arasında korelasyon bulunmadığıda bilinmektedir (Tanner 2006). Karaciğer demir konsantrasyonunun 7mg/g kuru dokunun üzerine çıktığında organ disfonksiyonunun başladığı ve 15 mg/g kuru dokunun üzerindeki değerlerde ise myokardiyuma demir depolanmasına bağlı erken ölüme neden olduğuda gösterilmiştir (Olivieri 1997). Olivieri ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada karaciğer demir konsantrasyonunun 350

$\mu\text{mol/g}$  altında iken myokardiyumda normal sınırlarda olduğu ( $<8 \mu\text{mol/g}$ ) , ancak  $350 \mu\text{mol/g}$  üzerine çıktığında ise myokard dokusunda demir birikiminin belirginleştiği gösterilmiştir. Serum ferritin düzeyi ile yapılan değerlendirmede, ferritin değerinin  $>1800 \mu\text{g/L}$  olması myokardiyal depolanmanın başladığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar bazı çalışmalarda serum ferritin düzeyinin  $2500 \text{ mg/L}$  altında olduğu değerlerde talasemili hastalarda kalpten ölüm riskinin az olduğu söylenebilir, ferritin düzeyi bu değerin altında olan birçok hastanın kalp yetersizliğinden öldüğünde bilinmektedir (Olivieri 1994). Çalışmamızda kalpte demir birikimi olan grupta kalp  $T2^*$  MR sürelerinin karaciğer  $T2^*$ MR süreleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Ayrıca karaciğer  $T2^*$  MR süresi, kardiyak demir birikimi olan hastalarda daha düşük bulunmuş olup, karaciğerdede kardiyak demir birikimine korele olarak artan oranda demir birikiminin eşlik ettiği görüldü. Bu bilgilere binaen, yukarıdaki verilerimizin, hastalarımızda daha önceden olan vücuttaki demir yükünün karaciğerde demir birikimine neden olduktan sonra, eşiğin aşılması sonucu kalptede birikime sebep olduğu, ileri dönemde şelasyon tedavisi ile tekrar inceleme ve değerlendirmenin ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Shahramian ve arkadaşlarının çocuklar üzerinde olan, 40 talasemi majör ve sağlıklı gönüllüleri içeren bir çalışmada, beta talasemi majör hastalarında sağlıklı gönüllülere göre troponin değerleri anlamlı derecede daha yüksek ( $0,019 \pm 0,036 \text{ ng/ml}$ ) bulunmuş, ancak serum troponin değerlerinin talasemi majör hastalarında biyokimyasal olarak normal aralıkta olduğu tespit edilmiştir (Shahramian ve ark 2013). Bizim çalışmamızda tüm beta talasemi majör hastalarında troponin değerleri normal sınırlar içinde idi. Fakat kalp  $T2^*$  MR süresine göre kalpte demir birikimi olan grupta troponin değerleri, kalp  $T2^*$  MR süresi normal olan gruba nazaran yüksek bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göze çarpmıştır ( $p:0,021$ ). Verilerimiz literatürde yer alan bu çalışma ile uyumludur. Kardiyak demir birikimi myokardiyositlerde oksidatif hasara yol açarak troponin yükselmesine yol açmakta olup, talasemi majör hastalarında kardiyak etkilenmeyi göstermede yol gösterici olabilir.

Yeterli derecede transfüzyon alamayan ve buna bağlı olarak orta derecede anemisi sebat eden hastalardaki ekstramedüler eritropoez nedeniyle splenomegali oluşur ve zamanla hipersplenizm meydana gelebilir (Cunningham 2009). Hipersplenizm gelişen hastalarda transfüzyon gereksinimi zamanla artıp splenektomi endikasyonu ortaya çıkabilir. Dalağın  $6 \text{ cm}$ 'den büyük olması, dalak büyüklüğünün karında distansiyona neden

olması ya da hastanın transfüzyon ihtiyacının yılda 200-220 ml/kg/yıl'dan daha fazla kan transfüzyonu ile ortalama hemoglobin seviyesinin sağlanması durumlarında 6 yaşından büyük hastalarda splenektomi düşünülmelidir (Williams 1996, Saad 2011). Çalışmamızda splenektomili hasta sayısı 14 olup vakaların %30,4 ünü oluşturmakta idi. Splenektomi yapılan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre daha yüksek olup  $18,35 \pm 5,41$  idi. Splenektomi yapılan hastaların yıllık ES alım miktarının olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulunduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Literatürde splenektominin beta talasemi majör hastalarında yıllık ES alım miktarını azalttığı yönündeki çalışmalar ile verilerimiz uyum gösteriyordu. Çalışmamızda splenektomi yapılan hastalarda karaciğer T2\*MR süreleri dalağı alınmayan hastalara nazaran daha yüksek bulunmuş olup, splenektomi yapılanlarda karaciğer demir birikiminin az olduğu görüldü ve anlamlı farklılık tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Bu bulgumuz, splenektominin yıllık ES alım miktarını ve dolayısıyla da vücuttaki kümülatif demir yükünü azaltarak karaciğerde demir birikimini azalttığı yönünde olan literatür bilgisi ile uyumludur. Salussolia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 40 beta talasemi majör hastasında bakılan GDF-15 düzeylerinin splenektomi ile ilişkili olmadığı tespit edilmiş (Salussolia ve ark 2008). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak GDF-15 düzeyleri ile splenektomi arasında ilişki tespit edilmemiştir. Splenektominin oksidatif strese yanıt olarak oluşan GDF-15 hormon düzeylerini etkilemediği ve vücutta oluşan demir toksisitesine doğrudan bir etkisi olmadığı düşüncesindeyiz.

Aydınok ve arkadaşlarının 145 beta talasemi majör hastasında yapmış oldukları bir çalışmada, splenektomili (n:102) hastalarda kalp T2\* MR süresini ( $21,6 \pm 12,7$  ms), dalağı alınmayan (n:43) hastalara göre ( $27,1 \pm 12,8$  ms) daha düşük bulmuşlar ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ( $p:0,02$ ). Bununla birlikte splenektomili hastalarda kardiyak demir birikimi oranı %48 olarak bulunmuşken, dalağı alınmayan hastalarda kardiyak demir birikim oranı ise %28 bulunmuş ve myokardiyal siderozisin splenektomili hastalarda daha yüksek bir insidansa sahip olduklarını belirtmişler. Ayrıca myokardiyal siderozisin takip ve tedavisi ile demir metabolizmasında dalağın önemli bir rolü olduğuna dikkat çekilmiş (Aydınok ve ark 2011). Brewer ve arkadaşlarının beta talasemi majörlü hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada, splenektomili hastalarda serum ferritin ve hepatik demir birikim oranının azaldığı, bunun aksine kardiyak demir birikiminin dalağı alınmamış hastalara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişler ( $p:0,02$ ) ve dalağın myokardiyal siderozise karşı bir tampon görevi

olabileceğini iddia etmişler (Brewer ve ark 2009). Bizim çalışmamızda kalp T2\* MR süresi splenektomili (n:14 %30,4) hastalarda ortalama  $31,69 \pm 14,89$  ms, dalağı alınmamış hastalarda (n:32 %69,5) ortalama  $32,86 \pm 9,64$  ms bulunmuş olup, splenektomi ile kardiyak T2\* MR süresi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0,849). Ayrıca kalpte demir birikimi olan splenektomili hasta sayısı 3 olup, kalpte demir birikimi olan dalağı alınmamış hasta sayısına (n:3) eşitti. Literatürde yer alan bu çalışmalardan farklı olarak bulduğumuz verilerimizin nedeni; hasta sayısının yetersiz olması ve splenektomili hasta sayısının az olması olabilir.

Yapılan bir çalışma, splenektomi sonrası vücutta demir birikim hızının belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (Poole 1989). Ayrıca başka bir çalışmada da splenektomi sonrası azalmış transfüzyon gereksinimine rağmen, serum demir ve ferritin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (Kolnagou 2013). Bizim çalışmamızda splenektomi yapılan hastalarda serum ferritin değerleri (ortalama  $3096,08 \pm 2853,83$  ng/ml), splenektomi olmayanlara (ortalama:  $2601,68 \pm 3241,91$  ng/ml) göre daha yüksek bulundu, fakat her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,316). Splenektominin talasemi majörlü hastalarda yıllık ES transfüzyon miktarını ve dolayısıyla vücutta demir birikim hızını azaltıcı etkisine rağmen, birikimin devam ettiğini ve dolayısıyla ferritin düzeylerinin de artış gösterebileceği, dalağın serum ferritin açısından bir tamponlama görevi olabileceğini düşünmekteyiz.

Tanno ve arkadaşları 2007 yılında yaptığı bir çalışma sonucunda talasemi majörlü hastaların serumunda GDF-15 düzeyinin çok yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı hastaların serumlarında GDF-15'e paralel olarak ferritin, eritropoetin ve çözünebilir transferin reseptör düzeyinin de yüksek olduğu, ayrıca talasemi majörlü hasta serumlarının primer insan hepatositlerinin hepsidin mRNA ekspresyonunu baskıladığını, GDF-15 düzeyinin baskılanmasının ise hepsidin supresyonunu ortadan kaldırdığını saptamışlardır. Bunun sonucunda GDF-15'in demir metabolizmasındaki etkisine ve özellikle hepsidin sentezini baskılamasına dikkat çekmişlerdir (Babitt ve ark 2007). Bizim çalışmamızda ise GDF-15 düzeyleri talasemi majör hastalarında yüksek bulunmasına rağmen ferritin düzeyleri ile korelasyon göstermemiştir. Vaka sayısının yetersiz olması, GDF-15 hormonu dışında hastaların transfüzyon durumu, şelasyon tedavisi gibi birçok faktörün ferritin üzerinde etkileyici rol oynayabileceği ve ileriye dönük olarak hastaların GDF-15 ve ferritin arasındaki kan düzeylerinin düzenli aralıklarla bakılarak ilişkisinin tespit edilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Artmış GDF-15, kardiyovasküler hasara yanıt olarak miyokardiyosit için de koruyucu bir faktör olmuştur. Çalışmalar ayrıca gösterir ki; GDF-15 hipertrofi gelişiminde ve kalbin yeniden şekillenmesinde yer almıştır (Hai-tao et al. 2013). GDF-15 kardiyovasküler hastalık bulunan hastalarda prognostik belirteç olarak ortaya çıkmasına rağmen, genel popülasyondan rastgele seçilmiş bireylerde biyobelirteç olarak kullanıldığında patobiyolojik bilgi anlamında çok sınırlı kalmaktadır. GDF-15' in dolaşımdaki seviyesi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden sonra sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak yükü ile ilişkilendirilir (Lind et al. 2009). GDF-15 serum düzeyi, diyastolik fonksiyon bozukluğunu saptamada marker olarak kullanılabilir (Monsuez et al. 2010). Çalışmamızda kardiyak demir birikimi olmayan grup ile demir birikimi olan grup arasında GDF-15 düzeylerinin kardiyak demir birikimi olan grupta yüksek olduğu görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yine aynı şekilde GDF-15 düzeyleri ile kalp T2\* MR süresi arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu durum kardiyak demir birikimi hasta sayısının çok düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamız neticesinde kardiyak T2\* MR süresi düşük olan hasta sayısı az olmasına rağmen GDF-15 düzeyini kalpte demir birikimi olan hastalarda daha yüksek bulunması, GDF-15 hormonunun kardiyak demir birikimi olan beta talasemi majör hastalarında bir prognostik belirteç olabileceğini öngörmekteyiz. Bunun yanında GDF-15' in prognostik önemine ilişkin sonuçlardan yola çıkarak, klinik pratikteki uygulamalar düşünülmenden önce, bu sonuçlar ileriye dönük çalışmalar yoluyla araştırılmalıdır. GDF-15 hormonu; beta talasemi majör hastalarındaki vücut demir yükü ve prognozu, sağlık ve hastalık işlevlerin net olarak anlaşılması, gelecek için yeni bir araştırma konusudur.

Sonuç olarak, Beta Talasemi majör hastalarında hepatik demir toksisitesinin değerlendirilmesi için GDF-15 hormonu prognostik bir biyobelirteç olabilirken kardiyak demir toksisitesi için tek başına yol gösterici olamaz. Literatürde talasemi hastalarında GDF-15 hormonu ile yapılan çalışma sayısı az olmakla birlikte, talasemi hastalarında GDF-15 hormonunun biyolojik değeri için daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda vakaların 20 tanesi erkek (%43,5), 26 tanesi kızdı (%56,5). Hastaların yaşları 1,3-25 yaş arasında değişmekte idi ve yaş medyanı 12,4 yıl, ortalaması ise  $12,40 \pm 6,82$  yıldır. Tanı alınan genel yaş medyanı ise 6 ay idi.
2. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğu (%62,1, n=23) normal sınırlarda (10-90 persentil) boy uzunluğuna sahipken, 0-18 yaş arasında boy kısalığı oranı %27 idi. Hastalarımızın çoğunluğu (%62,1) normal (10-90 persentil) vücut ağırlığında bulundu, Yine çoğu (n=32; %69,5) normal VKİ'ne sahip iken gelişme geriliği %26 oranında bulundu.
3. Çalışmamızda pretransfüzyonel olarak alınan hemoglobin değeri ortalama  $8,93 \pm 0,83$  median değeri 9 bulunmuş olup, hastalarımızın ortalama pretransfüzyon hemoglobin değerlerinin önerilen 9,5 g/dl değerine yakın olduğu görüldü.
4. Çalışmamızda ortalama ferritin düzeyi  $2752,15 \pm 3105,78$  ng/ml (467,4-14868,5) , median değeri 1772,7 ng/ml olup belirtilen çalışmalara göre daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca ferritin değerinin güvenilir olması için bakılan CRP tüm vakalarda negatif idi.
5. GDF-15 hormon düzeyleri erkeklerde ortalama  $12170,65 \pm 9465,13$  pg/ml bulunurken, kadınlarda ortalama  $7751,5 \pm 5976,2$  pg/ml olarak bulundu. GDF-15 ortalaması erkeklerde daha yüksek olup, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,005). Tüm vakalarda GDF-15 hormon ortalama değeri ise  $9672,87 \pm 7910,36$  pg/ml olup normal sağlıklı popülasyona göre çok daha yüksek değere sahip idi.
6. Cinsiyetler arasında ferritin ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,15).
7. GDF-15 düzeyleri ile ferritin düzeyleri arasında korelasyon görülmedi.
8. Tüm hastaların kalp T2\* MR süresi ortalaması  $32,50 \pm 11,33$  ms, medianı 34,69 ms olarak bulunmuş, hastaların %13,04'ünde kalpte anormal demir birikimi saptanmıştır. Karaciğer T2\* MR süresi ise ortalama  $4,87 \pm 3,78$  ms, medianı 3,49 ms olarak bulunmuş, hastaların %71,7 sinde karaciğerde demir birikimi saptanmıştır.
9. Cinsiyetler arasında karaciğer T2\* MR süreleri farklı değildi (p>0,05), ancak kalp T2\* MR süresi erkek hastalarda ( $36,3 \pm 10,44$  ms) kalp T2\* MR süresi kadın hastalara ( $29,57 \pm 11,3$  ms) göre daha yüksek bulunmuş olup, her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi (p=0,032).

10. Karaciğer T2\* MR süresine göre, demir birikimi olan (n:33, %71,7) ve olmayan (n:13, %28,2) gruplar arasında karaciğer fonksiyon testleri olarak AST (p=0,007) ve ALT değerleri (p=0,001) demir birikimi olan grupta daha yüksek bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. Anormal (karaciğerde demir birikimi olan) grupta ferritin düzeyi normal gruba göre daha yüksek olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,001).
11. Karaciğer T2\* MR süresine göre hastalarda; ferritin düzeyi arttıkça karaciğerdeki demir birikim şiddetinin arttığı ve ferritinin karaciğerdeki demir birikim şiddetiyle korele olduğu görüldü.
12. Karaciğer T2\* MR süresine göre, hepatik demir birikimi olan ve olmayan hastalar arasında kalp T2\* MR sürelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,518). Her iki T2\* MR süresi arasında bir ilişki tespit edilmedi.
13. Karaciğer T2\* MR süresine göre, hepatik demir birikimi olan ve olmayan hastalar arasında yıllık ES alım miktarı, hepatik demir birikimi olan grupta daha yüksek bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark vardı (p=0,027).
14. Karaciğer T2\* MR süresine göre hepatik demir birikimi olan ve olmayan hastalar arasında; yaş, tanı yaşı, hemoglobin, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu gibi veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).
15. Karaciğer T2\* MR süresine göre, hepatik demir birikimi olan ve olmayan hastalar arasında GDF-15 değerleri, demir birikimi olan hastalarda yaklaşık 2 kat daha yüksek bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (p=0,008). Karaciğer T2\*MR süresi ile GDF-15 düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi (R:-0,47; p:0,001) ve hepatik demir birikimi arttıkça GDF-15 düzeyinin arttığı görüldü.
16. Karaciğer T2\* MR süresine göre hepatik demir birikimi olan ve olmayan grupların kendi içlerinde GDF-15 değerleri ile korelasyonuna bakılmış olup, demir birikimi olan hastalarda hemoglobin değeri düştükçe GDF-15 hormon düzeylerinin arttığı görüldü (R:-0,405 p:0,019).
17. Kalp T2\* MR süresine göre, kardiyak demir birikimi olan ve olmayan hastalar arasında GDF-15 değerleri, demir birikimi olan grupta olmayan gruba nazaran yüksek değere sahipti, ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,577).
18. GDF-15 düzeyleri ile kalp T2\* MR süresi arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

19. Kardiyak demir birikimi olmayan hastalarda, hepatik demir birikimi arttıkça GDF-15 hormon düzeylerinin anlamlı derecede korele olarak arttığı tespit edildi (R:0,44 p:0,005).
20. Tüm beta talasemi majör hastalarında troponin değerleri normal idi. Fakat kalp T2\* MR süresine göre kalpte demir birikimi olan hastalarda troponin değerleri olmayan gruba nazaran yüksek bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göze çarpmıştır (p:0,021)
21. Kardiyak demir birikimi olan hastaların, karaciğer T2\* MR süreleri ile kalp T2\* MR süreleri arasında pozitif yönlü ve güçlü bir korelasyon saptandı (R=0,829; p:0,042).
22. Çalışmamızda splenektomili hasta sayısı 14 olup vakaların %30,4 ünü oluşturmaktadır. Splenektomi yapılan hastaların yıllık ES alım miktarının olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulunduğu tespit edildi (p<0,001). Yine splenektomi yapılan hastalarda karaciğer T2\*MR süreleri dalağı alınmayan hastalara nazaran daha yüksek bulunmuş ve hepatik demir birikiminin daha az olduğu tespit edilmiş olup anlamlı farklılık tespit edildi (p<0,001).
23. Splenektomi ile kalp T2\* MR süresi ve serum ferritin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (kalp T2\* MR p:0,849; ferritin p:0,316).
24. GDF-15 düzeyleri ile splenektomi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

## 7.KAYNAKLAR

- Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Thalassaemia heart disease: a comparative evaluation of thalassaemia major and thalassaemia intermedia. *Chest*. 2005;127:1523-30.
- Akar N. Thalassaemia Sendromları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Kitaplar Serisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; 1997:325-343.
- Albera R, Pia F, Morra B, et al. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassaemia. *Audiology*. 1988;27:207-14.
- Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. *Am J Clin Pathol*. 1977;67:219-26.
- Amicucci P, Genarrelli M, Novelli G, Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from fetal plasma. *Clin Chem* 2000;46:301-2
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171-9
- 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; 127:348–355
- Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, eds:Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2009: 1054-1074.
- Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, Galimberti M, Giardini C, Gaziev D, Polchi P. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassaemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassaemia Patients. *Blood* 1997;90:994-8.
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et.al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassaemia Major. *N Engl. J Med*. 2000;343:327-31.
- Apak H. Hemoglobinopatiler ve Talasemiler. Anemiler. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Editörler:Prof. Dr. Teoman Soysal, Prof. Dr. Lebriz Yüksel Soyçan. İstanbul; 2001, s:149-162.
- Apperley J, Carreras E, Glukman E, Gratwohl A, Masszi T(eds) EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation- 5Th edition. ESH Congress book. 2008.
- Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de Talasemi ve hemoglobinopatiler. Eds; Arcasoy A, Canatan D, Köse M, Üstündağ M. Hemoglobinopati ve Talasemi.Önlem-Tanı-Tedavi. Antalya; Siyah Grafik Matbaacılık Ltd.Şti., 2002:13-17.
- Aydinok Y, El-Beshlawy A, von Orelli-Leber C, Czarnecki-Tarabishi C, Manz CY. A Randomised Controlled Trial Comparing the Combinati on Therapy of Deferiprone

(DFP) and Desferrioxamine (DFO) versus DFP or DFO monotherapy in patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 108(11):168a.

Aydınoğ Y. Talasemide Demir Yükü Ve Şelasyon. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*; 2007:159-173.

Aydınoğ Y, Levent E, Bayraktaroğlu S. Talasemi Major olgularında kardiyak demir birikiminin balangıç yaşı, kardiyak fonksiyonlar, karaciğer demir yoğunluğu ve serum ferritin düzeyleri ile ilişkisi. 7. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, (2009).

Aydınoğ Y, Bayraktaroğlu S, Yıldız D, Alper H. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. *J. Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Jul;33(5):374-8.

Babitt JL, Huang FW, Xia Y, et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *J Clin Invest* 2007;117:1933-9.

Balcı Y.I, Demirlenk S, Balın S, Özerler Ö Talasemi Hastalarında abdominal Ultrasonografi Bulguları *Adü Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;10(1):7 – 10

Barzın M, Kowsarian M, Akhlaghpour S, Jalalian R, Taremi M et al. Correlation of cardiac MRI T2\* with echocardiography in thalassemia major. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16:254-260.

Başak AN. The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: The Boğaziçi university experience. *Hemoglobin.* 2007;31:233-41

Başak AN, Beta Talasemide Gen Düzenlenmesi ve Moleküler Tedaviler, *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı* 2010;3(1):112-118.

Başak AN, Tuzmen S. Genetic predisposition to  $\beta$ -thalassemia and sickle cell anemia in Turkey: a molecular diagnostic approach. *Methods Mol Biol.* 2011;700:291-307.

Baytan B, Sağlam H, Erdol Ş, Beyazit AN, Ozgur T, Gunes AM. ve ark. Talasemi majorlu vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2008;6:58-65

Beksac MS, Gumruk F, Gurgey A, Cakar N, Mumusoglu S, Ozyuncu O, Altay C. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28:51-5.

Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009; 11: 20-26.

Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, *Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Kılavuzu.* 2011; s:94.

- Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*.1997;94:11514-9.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine-or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*.2006; 107:3733-7.
- Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB, Casini T, Chiodi E, Lombardi M, Pepe A. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check? *Br J Haematol*. 2014;164:579-85.
- Brewer CJ, Coates TD, Wood JC. Spleen R2 and R2\* in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia major. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;29:357–364
- Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994;331(9): 567-73.
- Canatan D, Aydınok Y. TC Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü: Hemoglobinopati kontrol programı In: Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Tanı ve Tedavi. 2007; s:29-34.
- Capellini MD, Cohen A, Piga A, Porter J, Taher A (eds). Guidelines for the clinical management of thalassemia 2nd ed. Published by Thalassemia International Federation. Cyprus: Team up Creations; 2007.
- Capellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
- Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human  $\beta$ thalassaemia. *Nature*. 2010;467:318-22.
- Cavdar AO, Arcasoy A. The incidence of beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Hematol*. 1971;45:312–318
- Chatterjee R, Shah FT, Davis BA, Byers M, Sooranna D, Bajoria R, Pringle J, Porter JB. Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in  $\beta$ -thalassaemia presenting with osteopeniaosteoporosis syndrome. *Br J Haematol*. 2012;159:462-71.
- Chan V, Yip B, lam YH. Quantitative polymerse chain reaction fort he rapid prenatal diagnosis of homozygous alpha thalassemia. *Br J Haematol* 2001; 1115:341-6.
- Chu WC, Au WY, Lam WW. MRI of cardiac iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:1052-9.
- Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC, Pannone B, Pepe A, Pili M, Bina P, Cianciulli P, De Sanctis V, Maggio A; Society for the Study of Thalassemia and

Hemoglobinopathies (SoSTE). Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:515-25.

Cohen A, Cohen IJ, Schwartz E. Scurvy and altered iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 1981;304:158-60

Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*. 2000;108:305-12.

Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of longterm therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102(5):1583-7.

Corre J, Mahtouk K, Attal M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1079-88.

Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nahan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE; Lux SE (eds). *Nathan and Oski's hamatology of infancy and childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009; 20:1015-1106

Darmon M, Nicolas JF, Lamblin D. 5-Azacytidine is able to induce the conversion of teratocarcinoma-derived mesenchymal cells into epithelia cells. *EMBO J*. 1984;3:961-7

Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*. 2004;104:263-9.

De Virgiliis S, Congia M, Turco MP, et al. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1988;63:250-5.

Detmer K, Steele TA, Shoop MA, Dannawi H. Lineage-restricted expression of bone morphogenetic protein genes in human hematopoietic cell lines. *Blood Cells Mol Dis* 1999;25:310-23.

Devanur LD, Evans RW, Evans PJ, Hider RC. Chelator-facilitated removal of iron from transferrin: relevance to combined chelation therapy. *Biochem J*. 2008;409:439-47.

Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, et al.. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1) in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology* 2009; 150: 1688–1696

Dini G, Milano M, Morreale G, Lanino E. Transplantation of bone marrow from unrelated donors in Italy: activity and results. *Ann first Super Sanita* 1999, 35(1):7-11

Duran Canatan, Yeşim Aydınok (eds) *Talasemi ve Hemoglobinopatiler tanı ve tedavi*. Talasemi federasyonu ve Sağlık Bakanlığı. Antalya: Retma; 2007.

- Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr.* 1991;118:540-5
- Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical procedures in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:611-27
- Evans MI, Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. *Semin Perinatol.* 2005;29:215-8.
- Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, et al. MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. *J Leukoc Biol* 1999;65:2-5.
- Ferrari N, Pfeffer U, Dell'Eva R, et al. The transforming growth factor-beta family members bone morphogenetic protein-2 and macrophage inhibitory cytokine-1 as mediators of the antiangiogenic activity of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide. *Clin Cancer Res* 2005;11:4610-9.
- Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994;84:1697-702.
- Finkenstedt A, Bianchi P, Theurl I, et al. Regulation of iron metabolism through GDF-15 and hepcidin in pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol* 2009;144:789-93
- Fischer R, Harmatz PR. Non-invasive assessment of tissue iron overload. In: Gewirtz AM, Keating A, Thompson AA, eds. *Hematology 2009 American Society of Hematology Education Program Book.* New Orleans. 2009;1:215-21
- Fuchs GJ, Tienboon P, Khaled MA, Nimsakul S, Linpisarn S, Faruque ASG, Yutrabootr Y, Dewier M, Suskind RM. Nutritional Support And Growth In Thalassaemia Major. *Archives Of Disease In Childhood* 1997;76:509-512
- Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996;95:26-36.
- Galanello R, Barella S, Turco MP, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in high- and low-fetal hemoglobin beta-thalassemia intermedia patients. *Blood.* 1994;83:561-5.
- Galanello R, Piga A, Alberti D, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta thalassemia. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:565-72.
- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;21;5-11.
- Gardenghi S, Grady RW, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in  $\beta$ -thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24:1089-107.

- Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:196-205.
- Grampurohit ND, Kadam SS, Thorat RM, Thalassemia: A Review. *International Journal of Pharma Research and Development* 2010;2:101-108
- Güler E, Patirođlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtođlu S, Kendirci M, Talasemi Majörlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999;34:4
- Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri dergisi* 1995;3:307-25
- Gümrük F. Hemoglobopatiler; Orak hücreli anemi. In: Beksaç. MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, eds. *Obstetrik, Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. 1sted. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2001. p.401-8.
- Gümrük F. Hemoglobopatilerin Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. *Türk Hematoloji Derneği 9. mezuniyet sonrası eğitim kursu* 2006; 62–64.
- Hai-tao L, Hai-chang W, Ling T, Cheng-xiang L, Fei L, Yu-yang Z, et al.. Stressinduced growth-differentiation factor 15 plays an intriguing role in cardiovascular diseases. *Chin Med J* 2013; 126: 1350-1354.
- Hajjar FM, Pearson HA. Pharmacologic treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea. *J Pediatr*;1994; 125:490-2.
- Halliday JW, Ramm GA, Powell LW. Cellular iron processing and storage: The role of ferritin. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (eds). *Iron metabolism in health and disease*. London: W. B. Saunders Company, 1994: 97-121.
- Hazirolan T, Eldem G, Unal S, Akpınar B, Gümrük F, Alibek S, Halilođlu M. Dual-echo TFE MRI for the assessment of myocardial iron overload in beta-thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol.* 2010;16:59-62.
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood.* 2012;120:3657-69.
- Hoffman R, *Thalassemia syndromes in hematology basic principles an practice*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, 2000:485-509.
- Hromas R, Hufford M, Sutton J, et al. PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein. *Biochim Biophys Acta* 1997;1354:40-4.
- Izadyar S, Fazeli M, Izadyar M, Salamati P, Gholamrezanezhad A. Bone mineral density in adult patients with major thalassaemia: our experience and a brief review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2012;63:264-9
- Kan YW, Golbus MS, Dozy AM. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. *N Engl J Med.* 1976;295:1165-7.

- Kanavakis E, Wainscoat JS, Wood WG, et al. The interaction of alpha thalassaemia with heterozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 1982;52:465-73.
- Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S. Et al. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patient with beta thalassaemia. *Clinica Chimica Acta.* 2003; 338: 79-86.
- Kazazian HH Jr. The thalassaemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Semin Hematol.* 1990;27:209-28.
- Kazazian HH Jr, Dowling CE, Hurwitz RL, et al. Dominant thalassaemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood.* 1992;79:3014-8.
- Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al.. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006; 98: 351–360.
- Kempf T, Björklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T, et al.. Growthdifferentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2858 –2865.
- Kempf T, Sinning J-M, Quint A, Bickel C, Sinning C, Wild PS, et al.. Growthdifferentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 286 –292.
- Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al.. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30: 1057–106
- Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassaemia major. *Circulation.* 2009;120:1961-8.
- Kirk P, He T, Anderson LJ, et al. International reproducibility of single breathhold T2\* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassaemia centers. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:315-319.
- Klug William S. , Cummings Michael R and Spencer Charlotte A. , *Concepts of Genetics* 8th Edition, Published by Pearson Ed. New Jersey 2006.
- Kocak R, Alparslan ZN, Agridag G, et al. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassaemia in the south of Turkey. *Eur J Epidemiol.* 1995;11:181–184.
- Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Heamatol* 2008; 88: 7-15.
- Kolnagou A, Michaelides Y, Kontoghiorghe CN, Kontoghiorghe GJ. The importance of spleen, spleen iron, and splenectomy for determining total body iron load, ferrikinetics, and iron toxicity in thalassaemia major patients. *Toxicol Mech Methods* 2013;23(1):34-41.

- 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.
- Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, ve ark. Talasemiler Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:33-4
- Lakhal S, Talbot NP, Craosby A, et al. Regulation of growth differentiation factor 15 expression by intracellular iron. *Blood* 2009;113:1555-63.
- Lang F, Abed M, Lang E, Föllner M. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Dec 20.
- Lanzkowsky P, *Manual of Pediatric Hematology and Onkology* 4. Edition 2005
- Lanskowsky P. Hemoglobinopathies. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th. California, USA, Academic Press. 2011, s: 200-247
- Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med.* 1996;36:16-20.
- Li PX, Wong J, Ayed A, et al. Placental transforming growth factor-beta is a downstream mediator of the growth arrest and apoptotic response of tumor cells to DNA damage and p53 overexpression. *J Biol Chem* 2000;275:20127-35.
- Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al.. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2346–2353.
- Lo YM, Hijelm NM, Fidler C. Prenatal diagnosis of fetal RHD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998;339:1734-
- Loukopoulos D. Thalassemia: Genotypes and phenotypes. *Ann Hematol* 1991;62:85-94
- Lucarelli G, Gallimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Eng J Med* 1990; 322:417-21.
- Lucarelli G. Edt. Et al. *Proceedings of the Third International Symposium on Bone Marrow Trnasplantation in Thalassemia, Pesaro, 1996. Bone Marrow Trnasplantation, 1997:19(Suppl.2)*
- Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of Pesaro. *Ann N Y Acad Sci.* 1998:850;270-5.
- Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, Fucharoen S, Cianciulli P, Grady RW, Prossomariti L, Porter JB, Iacono A, Cappellini MD, Bonifazi F, Cassarà F, Harmatz P, Wood J, Gluud C. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 t 15;47:166-75.

- Magri D, Sciomer S, Fedele F, et al. Early impairment of myocardial function in young patients with beta-thalassemia major. *Eur J Haematol.* 2008;80:515-22.
- Marcus RE, Davies SC, Bantock HM, et al. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassemia major. *Lancet.* 1984;1:392-3
- Martin A, Thompson AA. Thalassemias. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:1383-91.
- Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet.* 1973;21:1:882.
- Miller DM, Aust SD. Studies of ascorbate-dependent, iron-catalyzed lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys.* 1989;271:113-9.
- Miller RD: Transfusion therapy. In: Miller's Anesthesia. Ed:Miller RD. Sixth Ed. Elsevier, Philadelphia.2005
- Miniero R, Rocha V, Saracco P, Locatelli F, Brichard B, Nagler A, Roberts I, Yaniv I, Beksac M, Bernaudin F, Gluckman E. Cord blood transplantation in hemoglobinopathies. *Eurocord. Bone Marrow Transplant* 1998;22 Suppl 1:S78-9
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86:4807.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010; 144: 3-15.
- Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA.  $\beta$ -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a013482.
- Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in  $\beta$ thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:187-92.
- Mümüşoğlu S, Sayal B, Beksaç S. Talasemi ve Hemoglobinopatilerde Prenatal tanı yöntemleri, Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Talasemi Özel sayısı. 2010; 3(1):40-43.
- Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J, et.al. Peroxidative stres and antioxidant enzymes in children with -thalssemia major. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46: 780- 785.
- Nienhuis AW. Vitamin C and iron. *N Engl J Med.* 1981;304:170-1
- Noetzli IJ, Carson SM, Nord AS, et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008; 112:2973-2978.
- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 1994;331:574-8.
- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.

- Oner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kiliç Y, Stoming TA, Reese AL, Kutlar A, Kutlar F, Huisman TH. Beta-thalassemia in Turkey. *Hemoglobin*. 1990;14:1-13.
- Origa R, Danjou F, Cossa S, Matta G, Bina P, Dessi C, Defraia E, Foschini ML, Leoni G, Morittu M, Galanello R. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2013;163:400-3.
- Paralkar VM, Vail AL, Grasser WA, et al. Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein family. *J Biol Chem* 1998;273:13760-7.
- Pasricha SR, Frazer DM, Bowden DK, Anderson GJ. Transfusion suppresses erythropoiesis and increases hepcidin in adult patients with b-thalassemia major: a longitudinal study. *Blood*. 2013;122(1):124-133.
- Patrinos GP, Kollia P, Papadakis MN. Molecular diagnosis of inherited disorders: lessons from hemoglobinopathies. *Hum Mutat*. 2005; 26:399-412.
- Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107(9):3738-44.
- Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2\* in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Haematologica*. 2012;97:842-8.
- Pepe A, Positano V, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2\* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23:662-8
- Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, Gerardi C, Zuccarelli A, D'Ascola DG, Grimaldi S, Santodirocco M, Campisi S, Lai ME, Piraino B, Chiodi E, Ascioti C, Gulino L, Positano V, Lombardi M, Gamberini MR. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol*. 2013;163:520-7.
- Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003;88:489-96.
- Pinyerd B, Zipf WB. Puberty-timing is everything! *J Pediatr Nurs*. 2005;20(2):75-82.
- Poole JE, Cohn RJ, Roode H, Spector I. Beta-thalassaemia: the Johannesburg experience. *S Afr Med J* 1989;75:367-70.
- Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*. 1989;73:403-9.

- Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol.* 2001;115:239-52.
- Porter JB. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Semin Hematol*,2005 42, S:14-18.
- Porter JB:, Tanner MA, Pennell DJ, Eleftheriou P. Improved Myocardial T2\* in Transfusion Dependent Anemias Receiving ICL670(Deferasirox). *Blood*, 2005, 106:1003a, abstract 3600.
- Porter JB.Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. *Hemoglobin.* 2009;33:37-45.
- Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood.* 2011;118:3479-88
- Raedle-Hurst TM, Koenigstein K, Gruenhage F, Raedle J, Herrmann E, Abdul-Khaliq H. Growth differentiation factor 15-an early marker of abnormal function of the Fontan circuit in patients with univentricular hearts. *Am Heart J.* 2010; 160: 1105-1112.
- Ramirez JM, Schaad O, Durual S, et al. Growth differentiation factor 15 is necessary for normal erythroid differentiation and is increased in refractory anaemia with ring-sideroblasts. *Br J Haematol* 2009;144:251-62.
- Ridley CM. Zinc deficiency developing in treatment for thalassaemia. *J R Soc Med.* 1982;75:38-9.
- Rieder RF, James GW 3rd. Imbalance in alpha and beta globin synthesis associated with a hemoglobinopathy. *J Clin Invest.* 1974;54:948-56. 17.
- Rivella S, May C, Chadburn A, Rivière I, Sadelain M. A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human beta-globin gene transfer. *Blood.* 2003;101:2932-9.
- Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusiondependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012;26 Suppl 1:S12-5.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005 15;353:1135-46.
- Saad GS, Musallam KM, Taher AT. The surgeon and the patient with  $\beta$ -thalassaemia intermedia. *Br J Surg.* 2011;98:751-60.
- Safaya S, Rieder RF, Dowling CE, Kazazian HH, Adams JG. Homozygous beta-thalassemia without anemia. *Blood.* 1989;73:324-8. 21)
- Salomon-Andonie J, Miasnikova G, Sergueeva A, Polyakova LA, Niu X, Nekhai S, Gordeuk VR. Effect of congenital upregulation of hypoxia inducible factors on percentage of fetal hemoglobin in the blood. *Blood.* 2013;122:3088-9.
- Salussolia I, Volpe G, Fracchia S, Rogrero S, Longo F, Piga A et.all.Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) and Erythropoietin (EPO) Levels in Beta

Talassemia Major Patients. 2008;Poster Session: Thalassaemia and Globin Gene Regulation Poster I, Biological and Clinical Sciences, University of Turin, Turin, Italy.

Sangün Ö, Dünder B, Talasemide Endokrin Komplikasyonlar ve Yönetimi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):85-95

Sayılı A, Ertem M, Ince EÜ, İleri T, Azık F, Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu İçin Bekleyen Talasemi Majör Hastalarında Etkin Transfüzyon Şelasyon Tedavisinin Demir Yükünü Azaltmaktaki Rolü Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2009;3:2

Schuman JE, Tanser CL, Péloquin R, de Leeuw NK. The erythropoietic response to pregnancy in beta-thalassaemia minor. Br J Haematol. 1973;25:249-60.

Shahramian I, Razzaghian M, Ramazani AA, Ahmadi GA, Noori NM, Rezaee AE et al. The Correlation between Troponin and Ferritin Serum Levels in the Patients with Major Beta-Thalassaemia. Int Cardiovasc Res J.2013;7(2):51-55.icrj.11388

Shamshirsaz AA, Bekheirnia R, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, ve ark. Metabolic And Endocrinologic Complications İn BetaThalassaemia Major: A Multicenter Study İn Tehran. BMC Endocrine Disorders 2003;3:4 1472-682

Shamsian BS, Esfahani SA, Milani H, Akhlaghpour S, Mojtahedzadeh S, Karimi A, Shamshiri AR, Alavi S, Safari A, Rezai N, Arzanian MT et.al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload: a comparison of MRI, echocardiography and serum ferritin level in patientswith Beta-thalassaemia majör, Clinical imaging 36(2012);483-488.

Sheth S. Iron chelation: an update. Curr Opin Hematol. 2014 Feb 5.

Solanki D, McCurdy PR: Delayed hemolytic transfusionreactions. An often-missed entity. JAMA. 1999;239:729-31.

Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Lüers C, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. Eur J Heart Fail 2010; 12: 1309-1316.

Taher A, Al Jefri A, Elalfy MS, et al. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with beta-Thalassaemia: Results from the Escalator Trial.Acta Haematol. 2010;123:220-5

Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassaemia intermedia. Blood Rev. 2012;26 Suppl 1:S24-7

Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8:543-7.

Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN, Pennell DJ; Thalassaemia International Federation Heart T2\* Investigators. Multicenter validation of the transferability of

- the magnetic resonance T2\* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica*. 2006 ;91:1388-91.
- Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF-15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007;13:1096-101.
- Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2000;110:971-7.
- Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet*. 1982;2:227-9.
- Ünal S, Alfa Talasemi Sendromları Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):18-22
- Ünal Ş, Beta Talasemi Kliniği ve Tanısı, Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):14-17
- Ünal S, Hazirovan T, Eldem G, Gumruk F. The effects of deferasirox on renal, cardiac and hepatic iron load in patients with  $\beta$ -thalassemia major: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 28:217-21
- Urrechaga E. Red blood cell microcytosis and hypochromia in the differential diagnosis of iron deficiency and beta-thalassaemia trait. *Int J Lab Hematol*. 2009;31:528-34.
- Wang RH, Li C, Xu X, et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab*. 2005;2:399-409.
- Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia-a global public health problem. *Nat Med*.1996;2:847-9.
- Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassemia. *Bailliere's Clinical Hematology* 1998; 11:127-46.
- Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassemia syndromes*, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 2001.
- Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115:4331-6.
- Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusiondependent thalassemia. *Blood Rev*. 2012 Apr;26 Suppl 1:S3-6.
- Williams DN, Kaur B. Postsplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. *Postgrad Med*. 1996;100:195-8
- Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, et al.. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment

strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007; 116: 1540–1548. (a)

Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al.. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007; 115: 962–971. (b)

Wood, J.C., Tyszka, M., Carson, S., Nelson, M., Coates, T. Myocardial iron loading in transfusion dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood*,(2003). 103,1934-1936.

Wood JC, Origa R, Agus A, et.al. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica* 2008;93:917-20.

World Health Organisation. Working Group on the Community Control of Hereditary Anaemias. *Bull WHO* 1983; 61:63-80.

Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Yang W, Tan S, Pan H, Long X, He T, Anderson L, Lai Y. How early can myocardial iron overload occur in Beta thalassemia major? *PLoS One*. 2014 ;9:e85379.

Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry*. 2013;52:8539-55.

Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, Di Gregorio F, Burattini MG, Terzoli S. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989;2:27-30.

## 8.EK FORMLAR

### Ek. Form 1 Talasemi Majör Hastalarını Değerlendirme Bilgi Formu

#### TALASEMİ MAJÖR BİLGİ FORMU

1. Hastanın Adı Soyadı:
2. Dosya No:
3. VA: (persentil) BOY: (persentil)
4. Doğum Tarihi/ Yaşı :
5. Cinsiyeti: <input type="checkbox"/> Kız <input type="checkbox"/> Erkek
6. Adres:
7. Telefon:
8. İlk tanı yaşı:
9. Splenektomi durumu:
10. Hastanın Yıllık ES alım miktarı: cc/kg/yıl
11. Kullandığı Demir Şelatör ilacın ismi ve dozu:

#### LABARATUVAR BULGULARI

Tarih	Hb	MCV	AST	ALT	CRP	FERRİTİN	CK MB	TROPONİN	GDF-15

#### RADYOLOJİK VERİLER

	KALP T2* MRI	KARACİĞER T2* MRI
SÜRE (ms)		
GRUP TİPİ (hafif-orta-ağır)		

## Ek. Form 2.Aydınlatılmış Onam Formu

### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

#### (Hekimin açıklaması)

Beta-Talasemi Majör tanılı hastalarla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “TALASEMİ MAJOR TANILI HASTALARDA KALP VE KARACİĞER DEMİR BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM GDF-15 (GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15) HORMON DÜZEYİNİN T2\* MRI ÖLÇÜMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Talasemi Majörlü hastalarda Serum GDF-15 hormon düzeyi ölçümünün, bu hastalardaki kalp ve karaciğerdeki etkilenmeyi erken tespit edebilmedeki değerini belirlemek. Bununla birlikte GDF-15 hormon düzeylerinin,T2\*MRI görüntüleme kalp ve karaciğer demir yükü olan ve olmayan Talasemi majörlü hastalar arasında da kıyaslanacak ve tüm veriler(demografik veriler, ferritin, şelasyon tedavisi...) arasında korelasyon olup olmadığı araştırılacak. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bilim Dalı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Hüseyin Tokgöz ve Dr Mahmut Uçman veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için çocuk hematoloji poliklinik kontrolüne başvurduğunuzda, rutin olarak durumunuza göre 6 ay -1 yıl ara ile çekilen kardiyak ve karaciğer T2\* MRI görüntülemesi için, radyolojik görüntüleme öncesinde yapılan hemogram, serum ferritin, AST, ALT ölçümü için kan alınırken, aynı anda kan alınma işlemi sırasında ekstradan GDF-15 çalışılmak üzere ek olarak 5 cc kan örneği alınıp, santrifüj edilerek elde edilecek olan serum örneği ‘-80 °C’ de saklanacak. Alınan numuneler biyokimya laboratuvarında çalışılacak.

**Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

**(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın Dr. Mahmut UÇMAN tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, Unvanı: Arş. Gör. Dr. MAHMUT UÇMAN

İmza:

Tarih:

### **Ek Form 3. Hasta Rıza Formu**

#### **ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN HASTA RIZA FORMU**

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr. Mahmut Uçman. BETA-TALASEMİ MAJÖR tanılı hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Hüseyin Tokgöz ve Dr Mahmut Uçman veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için çocuk hematoloji poliklinik kontrolüne başvurduğunuzda, rutin olarak durumunuza göre 6 ay -1 yıl ara ile çekilen kardiyak ve karaciğer T2\* MRI görüntülemesi için , radyolojik görüntüleme öncesinde yapılan hemogram, serum ferritin, AST, ALT ölçümü için kan alınırken, aynı anda kan alınma işlemi sırasında ekstradan GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15) çalışılmak üzere ek olarak 5 cc kan örneği alınacak.Bu araştırmanın sonuçları hasta olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı: Arş.Gör. Dr. MAHMUT UÇMAN

İmza:

Tarih:

