



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA KARDİYAK
DEMİR BİRİKİMİNİN ATRİYAL VE VENTRİKÜLER
FONKSİYON VE GEOMETRİK ÖLÇÜM DEĞERLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN 4 BOYUTLU TRANSTORASİK
EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet Burak Fedai

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA KARDİYAK
DEMİR BİRİKİMİNİN ATRİYAL VE VENTRİKÜLER
FONKSİYON VE GEOMETRİK ÖLÇÜM DEĞERLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN 4 BOYUTLU TRANSTORASİK
EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet Burak Fedai

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nilgün Saymalp

İkinci Danışman

Doç. Dr. Uğur Nadir Karakulak

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda ve tezimin oluŐma sÜresi boyunca desteğini hişbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrÜbelerini paylaŐmaktan çekinmeyen, tüm özverisini ve desteğini her adımda hissettiğim sayın ve sevgili hocalarıma, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Nilgün Sayınalp'e, tezimin en önemli kısmı olan ekokardiyografi çekimini yapan değerli hocam Doç. Dr. Uğur Nadir Karakulak'a,

Beraber çalıŐtıęım, zor zamanlarımda yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım annem Sibel Fedai, babam Turan Fedai, kardeŐim Tarık Fedai'ye,

Her zaman yanımda olan, hayatımın anlamı, biricik eŐim Neslihan Koray Fedai'ye en içten teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet Burak Fedai

ANKARA, 2022

ÖZET

Fedai A. B. Talasemi Major hastalarında kardiyak demir birikiminin atriyal ve ventriküler fonksiyon ve geometrik ölçüm değerleri ile ilişkisinin 4 boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2022. Talasemi major hastalarında kardiyak demir birikimi en önemli mortalite nedenlerindedir. Talasemi major hastalarının izleminde rutin olarak önerilen kardiyak MR (KMR) T2*'a göre daha ulaşılabilir bir yöntem olan transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile kardiyak etkilenimi öngören çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Bu çalışmada talasemi major hastalarında 2 ve 4 boyutlu ekokardiyografik ölçümlerle sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesine ek olarak, strain ölçümleri, ventrikül volüm ve geometrisi tanımlandı. Böylece TTE ile kardiyak etkilenimin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 44 Talasemi Major hastası dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelendi. Kontrol muayenesi için başvuran hastalara 2 boyutlu ve 4 boyutlu ekokardiyografik inceleme yapıldı. Beta talasemi major hastalarında bazal 4 boyutlu ekokardiyografik ölçümlerde, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %62.2, sistol sonu volüm (ESV) 42.3 ml, diastol sonu volüm (EDV) 111.93 ml, stroke volüm (SV) 69.2 ml, kardiyak output (CO) 5.23 l/dk, mass indeks 78.4 g/m², global longitudinal strain (GLS) %-19.07, global circumferencial strain (GCS) %-16.57, global area strain (GAS) %-29.11, global radial strain (GRS) %39.91 olarak görüldü. Sferesite indeksi (SI) ortalama 0.44 olarak görüldü. Talasemi hastalarında sol ventrikül şekli daha küresel olarak değerlendirildi. Ferritin >1000 ng/ml olan hastalarda lateral erken diyastolik miyokardial velosite (e') (13.4 cm/sn, p=0.015), SV (64.0 ml, p=0.037), GLS (%-18.17, p=0.032) anlamlı olarak daha düşük saptandı. Diğer strain analizleri ve kardiyak volümler arasında fark saptanmadı. KMR T2* <20 ms olan hastalarda lateral e' (12.3 cm/sn, p=0.027) anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ayrıca KMR T2* <20 ms olan hastalarda diyastolik disfonksiyon anlamlı olarak daha fazla saptandı. Diyastolik disfonksiyonu olan 6 hastadan 5'inde grade 3 diyastolik disfonksiyon saptandı. KMR T2* <20 ms olan hastalarda, GLS (%-17.08, p<0.001) anlamlı olarak daha düşük saptandı. Kardiyak etkilenim tahmini için GLS kesme değeri %-18.5 olarak belirlendi (AUC 0.845, sensitivite %91.7, spesifite %71.9).

Sonuç olarak talasemi major hastalarında 4 boyutlu TTE ile kardiyak geometri ve strain ölçümleri ile kardiyak etkilenim tahmin edilebilir. Kardiyak etkilenimin değerlendirilmesi için daha fazla hasta ile yapılan 4 boyutlu ekokardiyografi çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi Major, 4 boyutlu ekokardiyografi, Global Longitudinal Strain, Sferisite indeks.

ABSTRACT

Fedai A. B. Evaluation of the relationship of cardiac iron overload with atrial and ventricular function and geometric measurement values in patients with thalassemia major by 4-dimensional transthoracic echocardiography. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Diseases Specialty Thesis, ANKARA, 2022. Cardiac iron overload is one of the most important causes of mortality in thalassemia major patients. Transthoracic echocardiography (TTE) is a more accessible method compared to cardiac MR (CMR) T2*, which is routinely recommended in the follow up of patients with thalassemia major and various parameters measured by transthoracic echocardiography predicting cardiac involvement have been defined. In this study, 2 dimensional (2D) and 4 dimensional (4D) echocardiographic measurements used to evaluate ventricular systolic and diastolic functions, strain measurements, ventricular volume and geometry in patients with thalassemia major. Thus, we aimed to evaluate cardiac involvement with TTE. The study included 44 thalassemia major patients who were followed up in Hacettepe University Hematology Clinic. Demographic, clinical and laboratory features of the patients were recorded retrospectively. 2D and 4D echocardiographic examination was performed on patients in control visits. On baseline 4D echocardiographic examination, ejection fraction (EF) 62.2%, end systolic volume (ESV) 42.3 ml, end diastolic volume (EDV) 111.93 ml, stroke volume (SV) 69.2 ml, cardiac output (CO) 5.23 l/min, mass index 78.4 g/m², global longitudinal strain (GLS) -19.07%, global circumferential strain (GCS) -16.57%, global area strain (GAS) -29.11%, global radial strain (GRS) 39.91% were measured in beta thalassemia major patients. Mean value of sphericity index (SI) was 0.44. In thalassemia patients, left ventricular shape was more globular than normal patients. In patients with ferritin >1000 ng/ml, lateral early diastolic myocardial velocity (e') (13.4 cm/s, p=0.015), SV (64 ml, p=0.037), GLS (-18.17%, p=0.032) were significantly lower. There was no difference between other strain analyzes and cardiac volumes. In patients with CMR T2* <20 ms, lateral e' (12.3 cm/s, p=0.027) was significantly lower and diastolic dysfunction was significantly higher. Grade 3 diastolic dysfunction was recorded in 5 of the 6 patients with diastolic dysfunction. In patients with CMR T2* <20 ms, GLS (-17.08 %, p<0.001) was significantly lower. Cut off value of GLS was found -18.5% for predicting cardiac involvement (AUC

0.845, sensitivity %91.7, specificity %71.9). As a result, cardiac involvement can be predicted in thalassemia major patients by evaluating cardiac geometry and strain values with 4D echocardiography. 4D echocardiography studies with more patients are needed to evaluate cardiac involvement of thalassemia major.

Keywords: Thalassemia Major, 4 Dimensional Echocardiography, Global Longitudinal Strain, Sphericity Index.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Talasemi Tanımı	3
2.2. Patofizyoloji	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Beta Talasemi	4
2.5. Beta Talasemi Major	4
2.5.1. Klinik ve Laboratuvar	5
2.5.2. Tedavi	6
2.5.2.1. Eritrosit Transfüzyonu	6
2.5.2.2. Splenektomi	7
2.5.2.3. Kök Hücre Nakli	7
2.5.2.4. Demir Birikiminin Değerlendirilmesi	7
2.5.2.5. Şelasyon Tedavisi	9
2.5.3. Komplikasyonlar	11
2.5.3.1. Endokrin Komplikasyonlar	11
2.5.3.1.1. Hipogonadizm	12
2.5.3.1.2. Boy Kısalığı	12
2.5.3.1.3. Hipotiroidizm	13
2.5.3.1.4. Diabetes Mellitus	13
2.5.3.1.5. Hipoparatiroidizm	14
2.5.3.1.6. Osteopeni ve Osteoporozis	14
2.5.3.1.7. Adrenal Yetmezlik	15
2.5.3.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	15

2.5.3.3. Hepatik Komplikasyonlar	16
2.5.3.4. Kardiyak Komplikasyonlar	17
2.5.3.4.1. Patofizyoloji	18
2.5.3.4.2. Klinik Bulgular	18
2.5.3.4.3. Kalp Yetmezliği	19
2.5.3.4.4. Aritmiler ve İletim Anormallikleri	20
2.5.3.4.5. Pulmoner Hipertansiyon	20
2.5.3.4.6. Kardiyak Komplikasyonların Taranmasında Ekokardiyografi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırmanın Tipi	25
3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni, Tarihi	25
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	25
3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı	25
3.5. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	25
3.6. Veri Toplanması	26
3.7. Verilerin Analizi	26
3.8. Araştırmanın Bütçesi	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	59
EK-1. Etik Kurul Onayı	
EK-2. TİTCK Kapsam Dışı Yazısı	
EK-3. Araştırmanın Veri Toplama Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Atriyal Dolum Velositesi
AY	Aort Yetmezliği
BTM	Beta Talasemi Major
BTİ	Beta Talasemi İntermedia
CO	Kardiyak Output
DFO	Deferoksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
DT	Deselerasyon Zamanı
E	Ventriküler Erken Dolum Velositesi
E'	Erken Diastolik Miyokardiyal Velosite
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EDV	Diastol Sonu Volüm
ESV	Sistol Sonu Volüm
GAS	Global Area Strain
GCS	Global Circumferential Strain
GLS	Global Longitudinal Strain
GRS	Global Radial Strain
KMR	Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme
LA	Sol Atrium
LAVİ	Sol Atriyal Volüm İndeksi
LVDSK	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Septum Kalınlığı
LVEDD	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVESD	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MAPSE	Mitral Annular Plane Systolic Excursion
MY	Mitral Yetmezlik
SI	Sferisite İndeksi
SV	Stroke Volüm
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
PY	Pulmoner Yetmezlik
RA	Sağ Atrium

RVEDA	Sağ Ventrikül Diastol Sonu Alanı
RVEDD	Sağ Ventrikül Diastol Sonu Çapı
RVESA	Sağ Ventrikül Sistol Sonu Alanı
RVOT	Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
S'	Sistolik Miyokardiyal Velosite
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TDT	Transfusion Dependent Thalassemia
TRV	Triküspit Regürjitasyon Velositesi
TY	Triküspit Yetmezlik

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo – 2.3.1. Türkiye’ de Beta Talasemi Gen Taşıyıcılığı	5
Tablo – 2.5.2.1.1. Düzenli Kan Transfüzyonu Gerektiren Anemiler	7
Tablo – 2.5.2.4.1. Karaciğer ve Kardiyak Demir Birikimi	9
Tablo – 2.5.2.5.1. Demir Şelatörleri ve Özellikleri	10
Tablo – 2.5.3.1. Talasemi Majorde Komplikasyon Takibi	11
Tablo – 4.1. Bazal Demografik Özellikler	28
Tablo – 4.2. Bazal 2D Ekokardiyografik Özellikler	30
Tablo – 4.3. Bazal 4D Ekokardiyografik Özellikler	31
Tablo – 4.4. Son 1 Yıllık Ferritin Ortalamasına Göre 2D Ekokardiyografik Parametreler	32
Tablo – 4.5. Son 1 Yıllık Ferritin Ortalamasına Göre 4D Ekokardiyografik Parametreler	33
Tablo – 4.6. Ferritin, KMR T2* İlişkisi	33
Tablo – 4.7. KMR T2*' a Göre 2D Ekokardiyografik Parametreler	34
Tablo – 4.8. KMR T2*' a Göre 4D Ekokardiyografik Parametreler	35
Tablo – 4.9. GLS kesme değerleri, KMR T2* ilişkisi	36
Şekil – 4.1.1. GLS, KMR T2* İlişkisi	35
Şekil – 4.1.2. GLS, KMR T2* ROC eğrisi analizi	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler, alfa veya beta globulin zincirinin hasarlı sentezi sonucu gelişen bir grup hastalıktır. Otozomal resesif kalıtılırlar (1). Talasemiler en yaygın hemoglobinopatilerdendir. Akdeniz ülkeleri, Sahraaltı Afrika ülkeleri, Güneydoğu Asya ülkeleri, Ortadoğu ülkelerinde talasemi sık görülür (2).

Beta globulin zincirinin hiç üretilmemesi sonucunda beta talasemi major (BTM) oluşur. Hastalarda beta globulin zincir üretiminin doğum sonrası başlaması nedeniyle, genellikle yaşamın 6. ayından itibaren başlayan transfüzyon bağımlı derin anemi görülür (3). 3-4 haftada bir 2 ünite eritrosit süspansiyonu alan hastalarda tekrarlayan transfüzyonlara bağlı demir birikimi görülür (4). 20-25 ünite eritrosit transfüzyonu sonrasında hastalarda demir şelatör tedavisi endikasyonu gelişir (5).

Demir birikimi nedeniyle hastalarda kardiyak, hepatik, endokrin, enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. Kardiyak toksisite, BTM hastalarının major mortalite nedenlerindedir. Düzenli ve etkin şelasyon yapılmayan hastalarda genel olarak 3. ve 4. dekatlarda görülür. Klinik olarak kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, pulmoner hipertansiyon görülebilir (6). Kardiyak demir birikimi, kardiyak MR (KMR) T2* ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilebilir. KMR T2* tetkiki altın standart olarak kabul edilmektedir. KMR T2* <20 ms ise kardiyak demir birikimi var olarak değerlendirilir. Ferritin değerleri kardiyak demir birikimini öngörebilir, ancak kesin olarak göstermez (7).

BTM hastalarının değerlendirilmesinde 3-6 ayda bir rutin 2 boyutlu TTE çekilmesi önerilmektedir. 2 boyutlu TTE ile yaşanan ölçüm sorunları nedeniyle son zamanlarda 3 ve 4 boyutlu TTE kullanılmaya başlanmıştır. 4 boyutlu görüntüleme, sol ventrikül sistolik işlevlerini değerlendirmede yeni kullanılmaya başlanan; iki ve üç boyutlu görüntüleme yöntemlerindeki geometrik ve zamansal sınırlılıklardan uzak, duyarlı ve etkili bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Sol ventrikül fonksiyonunu global bir şekilde değerlendiren ejeksiyon fraksiyonu yerine kasılma esnasında miyokarda oluşan longitudinal kasılma, sirkumferansiyal rotasyon ve radyal kalınlaşma strain ölçümü ile değerlendirilebilir. Sonuç olarak ejeksiyon fraksiyonu etkilenmeden kardiyak disfonksiyona yol açan ve lokal olarak kardiyak etkilenme yapan sebepler strain görüntüleme ile saptanabilir (9). BTM hastalarında KMR T2* ile kardiyak etkilenmesi kanıtlanmış hastalara yapılan strain

ölçümlerinde global longitudinal strain (GLS)'de anlamlı değişiklikler saptanan çalışmalar mevcuttur (10).

Günümüzde BTM hastalarında kardiyak demir birikimini saptamada kullanılan altın standart tetkik yıllık yapılması önerilen KMR T2*'dır. Ancak KMR T2* pahalı ve ulaşılması güç, değerlendirmesi özel tecrübe gerektiren bir görüntüleme yöntemidir. Bu hastaların düzenli izleminde kullanılan TTE ile kardiyak etkilenmenin erken saptanması, KMR T2* imkanı olmayan merkezler için bir alternatif sunabilir. Çalışmamızda da 2 boyutlu ekokardiyografik ölçümlerle sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesine ek olarak, 4 boyutlu TTE ile GLS, global radial strain (GRS), global circumferential strain (GCS), global area strain (GAS), sol ventrikül sferisite indeksi (SI), diyastol sonu volüm (EDV), sistol sonu volüm (ESV), stroke volüm (SV), kardiyak output (CO), mass ölçümleri yapılarak KMR T2* ile etkilenmesi olan ve olmayan hastalarda atriyal ve ventriküler geometriyi tanımlamayı, kardiyak etkilenme için ek parametreler saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi Tanımı

Talasemiler, globulin zincirlerinin bir veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Otozomal resesif kalıtılırlar (1). Talasemiler eksik globulin zincirine göre sınıflandırılırlar. Alfa globulin zincirinde yapım defekti alfa talasemiye, beta globulin zincirinde yapım defekti beta talasemiye yol açar (11).

2.2. Patofizyoloji

Hemoglobin tetramer yapıdadır. Erişkinde temel hemoglobin molekülü HbA' dır. 2 alfa, 2 beta globulin zincirinden oluşur. Erişkin hemoglobininin %95-98'i HbA, %2-3'ü HbA2, <%2'si HbF yapısındadır (12). Alfa globulin üretimi gebeliğin ilk haftalarında başlar ve yaşam boyu devam eder. Beta globulin zinciri üretimi gebeliğin sonunda başlar, doğum sonrası artar. HbA doğum sonrası 6. ay civarında baskın hale gelir. Dolayısıyla beta talasemide klinik bulgular 6. ay civarında ortaya çıkar (12). Hemoglobin molekülündeki alfa ve beta globulin zincirlerinin belli bir oranı vardır ve bu oran korunur. Talasemi hastalarında alfa ve beta globulin sentez kusuruna bağlı bu oran bozulur.

Alfa globulin zincir sentezi, 16. kromozom kısa kolunda her bir kromozom üzerinde bulunan iki allel gen tarafından kontrol edilir. Genellikle delesyon sonucu zincir sentezinde kısmi veya tam eksiklik oluşur.

Beta globulin zincir sentezi, 11. kromozom kısa kolunda her bir kromozom üzerinde bulunan bir gen tarafından kontrol edilir. Genellikle nokta mutasyonlar veya daha nadir olarak delesyon sonucu zincir sentezinde kısmi veya tam eksiklik oluşur (13,14).

Beta talasemide fazla alfa globulin zincirleri çözünür tetramerler oluşturamaz. Bu kararsız ve çözünemeyen zincirler birleşme eğilimindedir ve eritroid öncüllerde hücre zarına yakın bölgelerde çökerler. Böylece eritroid öncüllerde apoptoz ve inefektif eritropoez gerçekleşir. İnefektif eritropoez ve

hemoliz mekanizmaları ile hastalarda anemi gelişir (15,16). Beta talasemi majorde beta globulin zinciri sentezi hiç yoktur. Hastalar şiddetli anemi ve ekstramedüller hematopoezi hafifletmek için düzenli transfüzyonlara ihtiyaç duyar (3).

2.3. Epidemiyoloji

Talasemi en yaygın hemoglobinopatilerdendir. Dünya nüfusunun yaklaşık %1.5' i talasemi taşıyıcısıdır. Akdeniz ülkeleri, Sahraaltı Afrika ülkeleri, Güneydoğu Asya ülkeleri, Ortadoğu ülkelerinde talasemi sık görülür (2,17). Güneydoğu Asya ülkelerinde alfa talasemi daha sık olarak görülür. Bu bölgede nüfusun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır (18).

Ülkemizde Akdeniz, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı daha sıktır. Ülke genelinde beta-talasemi sıklığı %2.1 iken, güney sahil bölgelerinde %4.3, alfa-talasemi sıklığı ülke genelinde %0.25 iken, güney sahil bölgelerinde %7 sıklıkta görülmektedir (19,20). Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcı ve 4000 civarında beta talasemi hastası vardır (21).

Tablo 2.3.1'de Türkiye'de Beta Talasemi gen taşıyıcılığı gösterilmiştir.

2.4. Beta Talasemi

Beta talasemide, hemoglobinin beta globulin zincirinde azalmış üretim mevcuttur (β^+) veya hiç üretim yoktur (β^0) (16). Beta talasemi; talasemi minor, talasemi intermedia ve talasemi major olmak üzere klinik olarak 3 gruba ayrılır (17).

2.5. Beta Talasemi Major

Beta talasemi major, (Cooleys anemisi, transfüzyon bağımlı talasemi, Akdeniz anemisi) beta globulin zinciri üretiminin hiç olmadığı ve dolayısıyla hiç HbA zinciri olmayan en ağır, transfüzyon bağımlı beta talasemi formudur (3).

Tablo – 2.3.1. Türkiye’ de Beta Talasemi Gen Taşıyıcılığı (22)

Bölge/ Şehir	B Talasemi Sıklığı (%)
Türkiye	%2.1
Trakya Bölgesi	% 10.1 – % 10.8
Marmara Bölgesi -Bursa	%2.78
Ege Bölgesi -Denizli -Nazilli	%2.67 %4.2 %3.0
Akdeniz Bölgesi -Antalya -Manavgat/Serik/Boztepe	% 10.2 – % 11.7 %6.7
İç Anadolu Bölgesi -Ankara -Kırşehir	%2 %3.6
Güneydoğu Anadolu Bölgesi -Çukurova -Hatay	%3.5 %1.5
Doğu Anadolu Bölgesi -Van Gölü Çevresi	%0.8

2.5.1. Klinik ve Laboratuvar

BTM bireylerde derin ve ömür boyu transfüzyona bağımlı anemi vardır. Semptomlar tipik olarak yaşamın 6-12. ayında ortaya çıkmaya başlar. Yenidoğanlar, major hemoglobin zincirleri HbF olduğu için asemptomatiktirler (3,23). Tedavi edilmeyen talasemi major hastaları hemoliz nedeniyle solukluk, sarılık, koyu idrar, anemi nedeniyle irritabilite ile kendini gösterir. Bunu yüksek debili kalp yetmezliği, gelişme geriliği, ekstramedüller hematopoeze bağlı yüz ve uzun kemiklerde genişleme, hepatosplenomegali izler (24).

Geç belirtiler genellikle demir birikimi ile ilişkilidir. Kardiyak, hepatik, endokrin ve enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilir. BTM’de kardiyak komplikasyonlar siktir. Kalp yetmezliği ve aritmiler major mortalite nedenidir.

Kardiyovasküler hastalıkların nedeni multifaktöriyeldir. Anemi, kardiyak demir birikimi, eşlik eden diabetes mellitus, oksidatif strese bağlı vasküler disfonksiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner vasküler direnç artışı, kronik doku hipoksisine bağlı yüksek kalp debisi gibi birçok faktör rol alır. Genel fikir birliği kardiyak demir birikiminin en önemli rolü üstlendiği yönündedir (25,26).

Hastalığın laboratuvar bulgularında hipokrom mikrositer anemi, eritrosit indekslerinde azalma (MCV, MCH, MCHC), RDW artışı, retikülositoz, periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, hedef hücreleri, polikromazi mevcuttur. Tanıda en önemli yöntem hemoglobin elektroforezidir. Beta talasemi intermedia (BTİ)'de HbA %10-20, HbF %70-80 civarındadır, BTM'de ise HbF düzeyi %80'nin üzerinde yüksek saptanır (4).

2.5.2. Tedavi

2.5.2.1. Eritrosit Transfüzyonu

Anemi tedavisi ile anemi ilişkili semptomların giderilmesi, büyüme ve gelişme geriliği, ekstramedüller hematopoez gibi anemi ilişkili problemlerin önlenmesi amaçlanır. Ekstramedüller hematopoez önlenerek kemik değişiklikleri ve splenomegali de önlenmiş olur (27).

Talasemili hastalarda daha yüksek transfüzyon öncesi hemoglobin değeri istenir, bu yaklaşıma hipertransfüzyon tedavisi denir. Özellikle gelişme çağındaki çocuklarda, belirgin ekstramedüller hematopoezi olanlarda ve kalp hastalığı olanlarda transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 9.5-10.5 g/dl altına inmeden hemoglobin düzeyinin ortalama 11-12 g/dl civarında tutulması hedeflenir. Transfüzyon sonrası hemoglobin 15 g/dl'yi geçmemelidir. Genellikle 3-4 haftada bir 2 ünite eritrosit süspansiyonu verilir (4,28).

Transfüzyon için gerekli eritrosit süspansiyonu, lökosit azaltılmış, 40 gram hemoglobin içermelidir (4).

Tablo – 2.5.2.1.1. Düzenli Kan Transfüzyonu Gerektiren Anemiler (29)

Konjenital	Kazanılmış
Talasemi Major Talasemi İntermedia Fanconi Aplastik Anemisi Diamond Blackfan Anemisi Sideroblastik Anemi Orak Hücreli Anemi Konjenital Hemolitik Anemiler	Aplastik Anemi Myelodisplastik Sendrom Kronik Myelofibrozis Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Saf Eritroid Aplazi

2.5.2.2. Splenektomi

Splenektomi belli endikasyonlarda uygulanır. Hastalar dikkatle seçilmelidir. Splenektomi sonrası venöz tromboz, pulmoner hipertansiyon, artmış enfeksiyon riski mevcuttur. 5 yaş altındaki çocuklarda splenektomi önerilmez, splenektomi sonrası ciddi sepsis riski mevcuttur (30).

Splenektomiden en az 2-3 hafta önce pnömokok, h. influenza, meningokok aşılı yapılmalıdır (4).

Talasemi nedenli ciddi anemi, transfüzyon ihtiyacında belirgin artış, hipersplenizm, semptomatik splenomegali, splenik infarkt veya splenik ven trombozu durumlarında splenektomi yapılabilir (31).

2.5.2.3. Kök Hücre Nakli

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli talasemi için potansiyel küratif bir tedavi yöntemidir. En sık olarak HLA uyumlu kardeşten nakil yapılır (32).

2.5.2.4. Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

İnsan vücudu kan transfüzyonu ile alınan aşırı demir yükünü atacak fizyolojik mekanizma içermez. Verilen her eritrosit süspansiyonunda ortalama 200-250 mg elemental demir mevcuttur. Dolayısıyla BTM hastalarında demir birikimi beklenen bir komplikasyondur (7).

Vücuda alınan çok miktarda serbest demir dokularda birikir, reaktif oksijen radikalleri oluşumuna yol açar. DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, organel hasarı mekanizmaları ile hücre ölümüne yol açar. Sonuç olarak kalp, karaciğer, endokrin organlarda çeşitli komplikasyonlar görülür (7,33).

Demir birikiminin değerlendirilmesinde ilk olarak 3 ayda bir ölçülen serum ferritin analizi kullanılır. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır, enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yanıltıcı olabilir. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemilerde ferritin <300 ng/ml ise demir birikimi olmadığı, > 800 ng/ml ise klinik anlamlı demir birikimi olduğu düşünülür. 300-800 ng/ml düzeyinde ferritin değeri olan hastalarda da klinik anlamlı demir birikimi olduğu gösterilmiştir (34,35). Transfüzyon bağımlı talasemilerde ise demir şelatör tedavisini başlatmak için >1000 ng/ml eşik değeri kullanılır (6). Transfüzyon bağımlı talasemilerde serum ferritin değeri ile kardiyak etkilenim tahmin edilemez. Ancak ferritin düzeyi >2.500 ng/ml ise kardiyak ve endokrin etkilenmenin olduğu kabul edilir (36).

Karaciğerde demir birikimi altın standart olarak karaciğer biyopsisi ile değerlendirilir. Karaciğer demir konsantrasyonu kuru ağırlığın gramı başına 3 mg demiri aştığında demir şelatör tedavisi başlanır (37). Karaciğerdeki demir yükü, diğer organlardaki demir birikimininde göstergesidir. Karaciğer demir konsantrasyonu kuru ağırlığın gramı başına 7 mg demiri aştığında aşırı demir yüklenmesine bağlı komplikasyon riskinin arttığı, 15 mg'yi aştığında ise karaciğer fibrozisi, mortalite ve artmış kalp hastalığı riski olduğu anlaşılır (38). Ancak karaciğer MR T2* artık non invaziv olması ve karaciğer demir birikimini biyopsi kadar iyi gösterebilmesi nedeniyle ilk tercih olarak biyopsinin yerini almıştır. Belli aralıklarla demir birikimi hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılır. Daha nadir olarak kullanılan manyetik biyoseptometri (SQUID) yöntemi de karaciğer demir birikimini non invaziv gösteren bir yöntemdir (4).

Kardiyak demir birikimi de KMR T2* ile değerlendirilir. KMR T2* değeri <10 ms, semptomatik kalp yetmezliği ve mortalite riskinin daha yüksek olduğunu tahmin ederken, 10 ile 20 ms arasındaki değerler düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve aritmilerle ilişkilidir (4,39). Hastaların demir

birikim durumuna göre sonraki takip planları 6 ayda bir, yılda bir veya 2 yılda bir olacak şekilde çizilir. Kardiyak değerlendirmede ayrıca 2 ve 3 boyutlu ekokardiyografik incelemeler de kullanılmaktadır (7).

Demir şelasyon tedavisi, ferritin >1000 ng/ml olduğunda veya yaklaşık 20-25 ünite eritrosit transfüzyonu sonrasında veya karaciğer demir konsantrasyonu kuru ağırlığın gramı başına 3 mg demiri aştığında veya KMR T2* <20 ms ise veya kronik transfüzyon programı ile eş zamanlı olarak başlatılır (5,36).

Şelasyon tedavisinin hedefi: ferritin 500-1000 ng/ml aralığında, karaciğer kuru ağırlığının gramı başına düşen demir miktarını <7 mg, KMR T2* >20 ms tutmaktır. Ferritin düzeyi <500 ng/ml olur ise şelatör dozu düşürülür (37).

Tablo – 2.5.2.4.1. Karaciğer ve Kardiyak Demir Birikimi (40)

Grup	Normal	Hafif	Orta	Ağır
Hepatik MR T2* (msn)	> 6.3	2.8 – 6.3	1.4 – 2.7	<1.4
KC biyopsi – Kuru Ağırlık mg/g	>10	5 – 10	2 – 5	<10
KMR T2* (msn)	>20	14 – 20	10 – 14	<10

2.5.2.5. Şelasyon Tedavisi

Başlangıç tedavisi olarak deferoksamin (DFO) veya deferasiroks (DFX) tercih edilir.

DFO, en eski ve fazla deneyim sahibi olunan ilaçtır. Ancak parenteral olarak kullanılır. Haftada en az 4 gün 8-12 saat boyunca infüzyon şeklinde alınır. 40 mg/kg dozunda kullanılır, ancak daha çok demir birikimi olan bireylerde daha yüksek dozlar da kullanılabilir (41). Allerjik reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesi ile ilgili lokal problemler, işitsel ve görsel toksisite, yersinia enfeksiyonları görülebilecek yan etkilerdir (41,42).

DFX, en yeni şelatördür. Kolay kullanımı nedeniyle klinik pratikte ilk olarak tercih edilen şelatördür. Uzun yarı ömrü nedeniyle 24 saat şelasyon

sağlar. 30-40 mg/kg dozunda alınır (41). DFO'ya göre tedaviye uyum çok fazladır (43). İshal, karın ağrısı, cilt döküntüsü, karaciğer enzim yüksekliği, renal hasar, görsel ve işitsel problemlere yol açabilir (44).

Deferipron (DFP), 75-100 mg/kg dozunda, günde 3 dozda alınır. DFO'ya göre hasta uyumu çok iyidir (45). Miyokardiyal demirin azaltılmasında DFO'ya göre daha üstündür (46). Bulantı, kusma, karın ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği, agranülositoz gibi yan etkileri vardır (41).

Yeterli demir şelasyonu sağlanamadığında bu ajanlar kombine olarak kullanılabilirler. Kombine şelatör kullanımının tek ajan kullanımına göre kardiyak ve karaciğer demir birikimini azaltmada daha etkin olduğu gösterilmiştir (47).

Tablo – 2.5.2.5.1. Demir Şelatörleri ve Özellikleri (41, 48)

	DFO	DFP	DFX
Uygulama Yolu	SC, İV	PO	PO
Yarı Ömrü	20 dakika	1-3 saat	8-16 saat
Demir Atılımı	İdrar, Fekal	İdrar	Fekal
Doz	40 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	30-40 mg/kg/gün
Yan Etki	Lokal reaksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, görsel ve işitsel problemler, yersinia enfeksiyonu	Bulantı, kusma, karın ağrısı, KCFT yüksekliği, artralji, agranülositoz	Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, KCFT yüksekliği, renal hasar, görsel ve işitsel problemler
Yan Etki Takibi	Haftada 1 – CBC Ayda 1 – Kreatinin, ALT, AST, Bilirubin 3 Ayda 1 – Elektrolitler Yılda 1 – Görsel ve İşitsel Muayene	Haftada 1 – CBC Ayda 1 – AST, ALT, Bilirubin	Ayda 1 – CBC, Kreatinin, Proteinüri, ALT, AST, Bilirubin 3 Ayda 1 – Elektrolitler, TİT Yılda 1 – Görsel ve İşitsel Muayene

2.5.3. Komplikasyonlar

Talasemi major hastalarında düzenli eritrosit transfüzyonu sonucunda doku ve organlarda demir birikimine bağlı endokrin, hepatik, kardiyak ve enfeksiyöz komplikasyonlar görülür.

Tablo – 2.5.3.1. Talasemi Majorde Komplikasyon Takibi (1)

Tanı Anında	Ayda Bir	3 Ayda Bir	6 Ayda Bir	Yıllık
- HbSAg, Anti HbS, Anti HBC IgM, Total, Anti HCV -Anti HIV -KCFT -Kan grubu, alt grup analizi -Mutasyon Analizi	-CBC -KCFT	-Ferritin -Açlık kan şekeri -BFT, KCFT	-EKG, EKO	-TSH, sT4, sT3 -Açlık kan şekeri, OGTT -DEXA ile KMD ölçümü -FSH, LH, kadında östrodiol, erkekte testosteron -PTH, 25 OH D -ACTH, Kortizol -EKG, EKO, KMR T2* -Hepatit, HIV serolojisi -Göz, işitme, diş muayenesi

2.5.3.1. Endokrin Komplikasyonlar

Talasemi major hastalarında demir birikimi ilişkili birçok endokrin komplikasyon görülür. Hipogonadizm, osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik görülen bozukluklardandır (49). En sık hipogonadizm görülür (50).

2.5.3.1.1. Hipogonadizm

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında yapılan birçok çalışma %51-80 arasında hipogonadizm, puberte tarda, infertilite ve seksüel disfonksiyon görülebileceğini göstermiştir. Hipogonadizm, talasemi hastalarında en sık görülen endokrin bozukluktur (51). Anterior hipofizde yer alan gonadotrop hücreler demir birikiminden etkilenirler; FSH, LH miktarı azalır ve hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm gelişir (52). Yüksek ferritin düzeyi ile hipogonadizm arasında ilişki vardır. Puberte öncesi ferritin >2.500 ng/ml seyreden bireylerde ferritin <1.000 ng/ml olanlara göre hipogonadizm çok daha sık görülür (53).

Klinik olarak puberte tarda, hipogonadizm, infertilite görülebilir. Hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda sıklıkla gonad fonksiyonu korunmuştur. Ekzojen gonadotropin tedavisi ile ovulasyon, spermatogenez indüklenerek hastaların çocuk sahibi olmaları sağlanabilir (54).

Tanıda hipogonadotropik hipogonadizm ile uyumlu olarak düşük serum östradiol veya testosteron seviyelerine rağmen; düşük veya normal FSH, LH seviyeleri görülür. Ancak puberte öncesi hipotalamohipofizer aksın tam olgunlaşmamasına bağlı olarak tanı koymak zordur (55). Oluşan hipogonadizmin demir şelasyonu ile geri çevirilmesi tamamen mümkün olmadığı için hipofizer demir birikiminin erken tanınması önemlidir. Bunun için hipofizer MR çekilebilir (56).

Tedavide hipotalamohipofizer sistem intakt ise puberte indüksiyonu için GnRH analogları kullanılabilir. Ancak geri dönüşümsüz hasar var ise puberte indüksiyonu için tek seçenek seks steroidleridir (54).

2.5.3.1.2. Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği

Talasemi hastalarındaki büyüme geriliği multifaktöriyeldir, endokrin ve endokrin dışı sebeplere bağlıdır. Kronik anemi, inefektif eritropoeze bağlı kemik gelişim anormallikleri, hipermetabolizma durumuna bağlı nütrisyonel eksiklikler ve endokrin nedenler rol oynar (57). Büyüme geriliği olan talasemik hastalarda sıklıkla GH sekresyonu ve IGF-1 düzeyinde azalma görülür (58).

GH eksikliği saptanan hastaların tedavisinde rekombinant GH tedavisi kullanılabilir. Tedaviye yanıt değişkendir ve birçok faktör rol oynar (59).

2.5.3.1.3. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, primer bez etkilenmesi ve hipotalamohipofizer aks etkilenmesinden kaynaklanabilir. Optimal tedavi edilen hastalarda çok sık görülen bir komplikasyon değildir. Çeşitli serilerde sıklığı %4-29 arasında değişmektedir (60).

Tiroid hormon eksikliği kardiyovasküler sistemi de etkiler. Kalp hızında azalma, miyokardiyal kasılma ve gevşemede zayıflama, sistol ve diastol sresinde uzamaya yol açabilir (61). BTM hastalarında hipotiroidizm kalp yetmezliği, aritmiye sebep olabilir. Bu nedenle düzenli olarak tiroid fonksiyonlarına bakılmalıdır (60).

2.5.3.1.4. Diabetes Mellitus

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve diabetes mellitus, yeterli demir şelasyonu almayan BTM hastalarında sık görülen komplikasyonlardandır. Ancak yeterli şelasyon alan hastalarda da görülür. Çeşitli serilere göre sıklığı %0-24 arasında değişmektedir (62). BTM hastalarında yaşamın ilk yıllarında diabetes mellitus nadirdir, yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Esas olarak 2. dekat başlarında görülür (63).

BGT ve diabetes mellitus tanı kriterleri normal popülasyon gibidir. Ancak BTM hastalarında glukoz metabolizmasını optimal değerlendiren yöntem tartışmalıdır (64). HbA1c değeri hemoglobinopatili hastalarda glukoz metabolizme bozukluklarını taramak için güvenilir kabul edilmez. OGTT ve açlık plazma glukozu ile uyurmayan değerler görülebilir (65).

Patogeneizde ilk olarak demir birikimi ilişkili insulin direnci görülür. Bu dönemde hiperinsülinemi ve bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur. Ardından pankreas beta hücre hasarına bağlı insulin eksikliği ve aşıkar diabetes mellitus gelişir (66).

Diabetes mellitus tedavisi normal populasyona benzerdir. Ancak sıkı demir şelasyonu talasemi major hastalarında önemlidir. Beta hücre fonksiyonunu düzeltip insülin sekresyonunu artırır (62).

2.5.3.1.5. Hipoparatiroidizm

Transfüzyon bağımlı talasemilerde 2. dekatta görülen sık komplikasyonlardandır. %1.2-19 arasında değişen insidansı mevcuttur. Erkeklerde daha sık görülür (4, 67). Hipoparatiroidizm esas olarak aşırı demir birikimi ile ilişkilidir (68).

Düşük kalsiyum, yüksek fosfor düzeyi olan hastalarda mutlaka parathormon düzeyi ölçülmelidir (69).

2.5.3.1.6. Osteopeni ve Osteoporozis

Osteopeni ve osteoporoz, BTM hastalarında önemli morbidite nedenlerindedir. Yapılan çalışmalarda iyi tedavi edilmiş talasemi hastalarında dahi %50'lere varan osteopeni ve osteoporoz insidansı tanımlanmıştır. Osteoporozun cinsiyete göre değişiklik gösterdiğini ve cinsiyete göre değişiklik göstermediğini savunan çeşitli çalışmalar mevcuttur (70).

Talasemi hastalarında kemik kütlesinde azalmada çeşitli faktörler rol oynar. Hipogonadizm, GH ve IGF-1 eksikliği, hipoparatiroidi, diabetes mellitus, hipotiroidizm, kemik iliğinde genişlemeye yol açan inefektif eritropoez, osteoblast üzerine direk demir toksisitesi, karaciğer hastalığı bu faktörler arasında yer alır (70,71). Ayrıca demir şelasyonunda kullanılan ilaçlar büyüme geriliği, kemik anormallikleri, kırıkta anormallikleri (özellikle desferoksamin) ile ilişkilidir (72).

Tanımda DEXA yöntemi ile kemik mineral dansitometri (KMD) ölçümü kullanılır. Yıllık KMD ölçümü yapılır. Ancak talasemi hastalarında spinal dejeneratif değişiklikler ve boy kısalığına bağlı KMD ölçümünde yanılma olabileceği akılda tutulmalıdır (73).

Osteoporoz gelişimini önlemek için aneminin düzeltilmesi, sıkı demir şelasyonu, sigarayı bırakma, yeterli fiziksel aktivite, yeterli kalsiyum ve D vitamin alımı, diabetes mellitus ve hipogonadizm gibi talasemi ilişkili endokrin

bozuklukların erkenden tanınıp tedavi edilmesi önemlidir (4,69). Talasemi hastalarında pubertenin uygun yaşta indüklenmesi, hipogonadizmin hormon replasmanı ile tedavi edilmesi osteoporoz gelişimini önlemenin en önemli yollarındandır (74).

Osteoporoz tedavisinde kalsitonin ve bifosfonatlar kullanılabilir. Kalsitonin, osteoklast inhibitörüdür. Kemik ağrısını azaltır, osteoporozu azaltır. Ciddi bir yan etkisi yoktur (75). Bifosfonatlar, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu önlerler. Talasemili hastalarda osteoporoz tedavisi için çok önemlidirler. Alendronat, pamidronat, zolendronat talasemi majorlu osteoporozu olan hastalarda en etkili ilaçlardır (76).

2.5.3.1.7. Adrenal Yetmezlik

Talasemi hastalarında klinik adrenal yetmezlik nadirdir. Adrenal yetmezliğin hafif semptomları olan kas güçsüzlüğü, artralji, kilo kaybı gibi semptomlar talasemide de sık görüldüğü için tanıyı maskeleyebilir (77).

Adrenal yetmezlik patogenezinde en önemli faktör adrenal bezlerin demir toksisitesi ile etkilenmesidir. BTM bireylerin bazal ACTH seviyeleri, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanır (78).

Tanımda, ACTH stimülasyon testi veya insülin tolerans testi kullanılır (4).

Subklinik adrenal yetmezlik sık görülür. Genellikle tedavi gerektirmez, ancak stres durumlarında glukokortikoid tedavisi verilmesi gerekebilir (4,77).

2.5.3.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Enfeksiyon ve komplikasyonları talasemilerde mortalitenin önemli nedenlerindedir. Kardiyak mortalitenin sıkı demir şelasyonu ile azaltılması sonucu daha da ön plana çıkmıştır (79).

Talasemi hastalarında enfeksiyonlar, tedavi ilişkili veya hastalık ilişkili nedenlere bağlı oluşabilir. Kan transfüzyonu, demir şelasyonu, splenektomi, anemi, inefektif eritropoez, hemoliz enfeksiyonu riskini arttıran nedenlerdendir (4). Kan transfüzyonu ile doğrudan bulaşan enfeksiyonlar, transfüzyon ilişkili immunomodulasyon ve demir birikimi riskini artırır (80,81).

Talasemi hastalarında diğerkronik transfüzyon yapılan hastalar gibi transfüzyon ile en sık görülen enfeksiyonlar HBV, HCV, HIV ve sifilizdir. Eritrosit süspansiyonu donörleri HBV, HCV, HIV ve sifiliz açısından rutin olarak taranmalıdır (82). Transfüzyon bağımlı tüm talasemi hastaları HBV'ye karşı aşılanmalıdır. Hastalarda yıllık olarak HBV, HCV, HIV serolojisine bakılmalıdır (83). Verilen eritrosit süspansiyonunda bakteriyel kontaminasyon mevcut ise transfüzyon ilişkili bakteriyel enfeksiyon görülebilir. Sepsis kliniğı ile prezente olur. Genellikle gram negatif mikroorganizmalar sorumludur (84).

Demir birikimi sonucu çoğupatojen mikroorganizmalar ile enfeksiyon riski artar. Serbest demir, patojen mikroorganizmaların virulansını artırır. Ayrıca lenfosit ve fagosit fonksiyonlarında bozulmaya yol açar (85). Yersinia enterocolitica, Listeria ve salmonella türleri serbest demir ile virulansı artan mikroorganizmalara örnek olarak gösterilebilir (86).

Splenektomi sonrası kapsüllü mikroorganizmalar ile enfeksiyon riski artar. Pnömonokok, H. İnfluenza tip B ve N. Meningitidis bakterileri ile pnömoni, fulminan sepsis, menenjit görülebilir (87). Bu nedenle splenektomi öncesi aşılama yapılmalıdır.

Demir şelasyonunda kullanılan DFO'nun plasmodium, histoplasma, trypanosoma gibi bazı patojenler ile oluşan enfeksiyonlarda klinik faydası vardır (88). Ancak Y. Enterocolitica gibi bazı patojenler DFO'yu siderofor olarak kullanır ve virulansını artırır. Bu nedenle ateşli hastalıklarda etken mikroorganizma belirlenene kadar demir şelasyonunun durdurulması önerilir (4).

2.5.3.3. Hepatik Komplikasyonlar

Karaciğerk, talasemide etkilenen esas organlardandır. Esas hasar demir birikimi ile olur (89). Transfüzyon ile bulaşan hepatotrop virüsler (HBV, HCV), metabolik sendrom, alkol gibi diğerk faktörler hepatik hasarın sebeplerindedir (90,91). Bu faktörler nedeniyle gelişebilecek komplikasyonlar kronik karaciğerk hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinomdur (92).

Karaciğerde demir birikimi, karaciğer biyopsisi ve karaciğer MR T2* ile belirlenebilir. Karaciğer demir birikimini saptamada ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi kullanılmaz (93). Ancak kronik karaciğer hastalığı, portal hipertansiyon bulguları ve karaciğerde HCC düşündürülecek lezyon takibi için ultrasonografi değerlidir.

Talasemi hastalarında sıkı demir şelasyonu ve kardiyak hastalığı önlenmesi ile karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom görülme sıklığı artmaktadır (94). HBV veya HCV enfeksiyonu olan talasemiler, siroz gelişmiş hastalar, karaciğer kuru ağırlığının gramı başına >5-7 mg demir birikimi olan hastalar ve serum ferritini >1000 ng/ml olan hastalar HCC için yüksek riskli kabul edilirler (95). Bu hastalar HCC'nin erken tespiti için 6 ayda bir karaciğer ultrasonografisi ve AFP ile taranmalıdırlar (96).

Talasemi hastalarında %4-85 arasında anti HCV antikoru pozitif olarak saptanır (97). Talasemi hastalarında hepatik demir birikimi ve HCV için verilen antiviral tedavilerin potansiyel yan etkileri nedeniyle kronik HCV enfeksiyonu önemli ve endişe vericidir (98).

Talasemi hastalarının %0.3-5.7'si HBV enfeksiyonundan etkilenir. HCV koenfeksiyonu her zaman akılda tutulmalıdır (97).

2.5.3.4. Kardiyak Komplikasyonlar

Talasemi ilişkili kardiyak komplikasyonlar, demir birikimi ilişkili ve demir birikimi ile ilişkisi olmayan komplikasyonlar olarak 2 grupta incelenebilir (4). Demir şelasyonu ile hastaların yaşam süresi ve kalitesinde artış olsa da, demir birikimi ilişkili kardiyak toksisite hala talasemi hastalarında önde gelen mortalite nedenlerindedir. Genel olarak 3 ve 4. dekatlarda görülür (6).

Kardiyak demir birikimi esas olarak KMR T2* ile değerlendirilmektedir. Düşük T2* değeri, yüksek demir birikimini gösterir; bu hastalarda miyokard disfonksiyonu, aritmi prevelansı artar (99). T2* 10 ms olan hastaların %10'unda, 4 ms olan hastaların %70'inde ventriküler disfonksiyon mevcuttur (100).

2.5.3.4.1. Patofizyoloji

Transferrine bağılı olmayan serbest demir miyosit içine alınır (101). Miyositlerin önceden demire maruz kalması demir alımını önemli ölçüde arttırmaktadır (102). Bu bulgu klinik olarak hassas bireylerde, çok az bir süre demir şelasyonu tedavisine uyumsuzluk olması durumunda da, klinik anlamlı kardiyak demir birikimi olabileceği şeklinde yorumlanabilir. İlk dekatta anormal kardiyak demir birikimi pek beklenmez, ancak adolesan dönemde kardiyak demir birikimi ciddi oranda görülmektedir (100). Bu nedenle ilaç uyumunun sorun olabileceği adolesan popülasyonda dikkatli olmak gerekmektedir.

Serbest demir miyosit içine girince ilk olarak ferritin tarafından tamponlanır ve zararlı etkilerinden korunulur. Ancak tamponlama sisteminin kapasitesi zamanla tükenir. Hücre içinde artan serbest demir redoks reaksiyonları, gen modülasyonu ve iyon kanallarına direk etki ile hücre hasara yol açar. Serbest demir ayrıca mitokondri içine girer ve miyosit enerji üretimini bozar (103,104).

Redoks reaksiyonları, serbest radikal oluşumuna ve hücre membranında hasarlanmaya yol açar (105). Gen ekspresyonunda değişime bağılı olarak fibroblast proliferasyonu görülür, kardiyak fibrozis meydana gelir (103). Ferröz demir; miyosit içindeki kalsiyum, sodyum ve potasyum kanallarını etkileyerek kardiyak aritmilere yol açabilir (103).

2.5.3.4.2. Klinik Bulgular

BTM'de demir birikimi ilişkili kardiyomiyopati %11.4-15.1 arasında değişmektedir (106). Erken dönemde hastalar asemptomatiktir. İlk olarak diyastolik disfonksiyon ile karakterize restriktif kardiyomiyopati, daha sonra sistolik disfonksiyon ile karakterize dilate kardiyomiyopati meydana gelir (106). Kalp yetmezliği ilişkili dispne, efor dispnesi, periferik ve akciğer ödemi görülebilir. Klinik bulgu olarak sol kalp yetmezliği bulguları daha sık görülür, ancak asemptomatik talasemi major hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonunun daha önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (107).

Aritmiler asemptomatik olabilir; çarpıntı, senkop gibi klinik bulgular ve ani kardiyak ölüm görülebilir.

2.5.3.4.3. Kalp Yetmezliği

Talasemi hastalarında kalp yetmezliği tanısı için ferritin, ekokardiyografi, KMR T2* kullanılabilir (108). Ferritin, kardiyak demir birikimini tam olarak öngöremese de >2.500 ng/ml değeri yüksek riske işaret eder. Ferritin değeri bir kere ölçme hatalı öngörülere sebep olabilir. Bu yüzden uzun süreli ortalamasının takip edilmesi önerilir (108). KMR T2*'da 20 ms eşik değerdır. Bu değerdeki bireylerde 1.1 mg/g kuru ağırlığı seviyesinde kardiyak demir olduğu kabul edilir. Bu normal bireylerde olan kardiyak demir miktarının yaklaşık 2 katıdır (108). T2* <10 ms olması kalp yetmezliği için güçlü bir prediktördür. Normal T2* seviyesi de 12 ay boyunca kalp yetmezliği dışlanması açısından güçlü bir prediktördür (108). EF takibi, BTM hastalarının kardiyak izleminde önemlidir. Ancak kalp yetmezliğini yeterince öngöremez (109). BTM hastalarında normal bireylere göre artmış bazal CO mevcuttur. Bu durum sistolik fonksiyondaki bazı önemli değişimleri maskeleyebilir. Düşük T2* değerlerine rağmen çoğu talasemi hastasında normal EF görülebilir (108,109).

Miyokardiyal disfonksiyonun tedavisinde anjiotensin converting enzim inhibitörleri, beta blokerler, aldosteron reseptör blokerleri kullanılabilir. Bu ajanlar kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun kalp yetmezliğine ilerlemesini önlerler (4). Talasemi hastaları normal bireylere göre daha düşük kan basıncı değerlerine sahip olduğu için tansiyon takibi bu hastalarda önemlidir. Tolere edilebilen maksimum doza kadar çıkılmalıdır.

Akut dekompanse kalp yetmezliği tablosunda hastalar hospitalize edilir. DFO, 50 mg/kg dozunda iv infüzyon şeklinde başlanır. Hasta oral ilaç alabilecek duruma gelince DFP, 75 mg/kg/gün 3 dozda alacak şekilde eklenir. Talasemi hastaları normal bireylere göre daha düşük kan basıncı değerlerine sahip olduğu için diüretik tedavisi dikkatli verilmelidir. Miyokardit, tamponad, pulmoner tromboembolizm gibi alternatif tanıları dışlamak için KMR T2* ve ekokardiyografi çekilmelidir (4,108).

2.5.3.4.4. Aritmiler ve İleti Anormallikleri

Aritmiler kalp yetmezliği hastalarında yaşamı tehdit edici olabilirler. BTM'de en sık karşılaşılan aritmi atriyal fibrilasyondur. Bunun neden sol atriumda demir infiltrasyonu ve genişlemedir (108). Atriyal, multifokal atriyal taşikardilerde görülebilir. İlk olarak hız kırıcı tedavi düşünülür, beta bloker ajanlar ilk tercihtir. Ciddi kardiyak demir birikimi olanlarda atrial fibrilasyon ortaya çıkarsa demir şelasyon tedavisini yoğunlaştırma düşünülmelidir (108). BTM hastalarında görülen aritmiler genellikle agresif demir şelasyon tedavisi ile iyileşirler (110).

Ventriküler aritmiler, genellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında görülür. Sustained ventriküler aritmilerde agresif şelasyon tedavisi uygulanır. Kardiyak demir birikimi arttıkça (T2* değeri düştükçe) ventriküler aritmi riski artar (108).

AV tam blok, demir şelasyon tedavisi öncesi BTM hastalarında yaygın görülen komplikasyonlardandı. Artık eskiye göre daha nadir görülür (4). İkinci derece AV blok ve QT uzaması da bu hastalarda görülebilecek patolojilerdendir.

2.5.3.4.5. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon, BTİ'de sık görülmekte; BTM hastalarında ise serilere göre değişiklik göstermektedir (4). Pulmoner hipertansiyon gelişiminde splenektomi öyküsü, demir birikiminin ciddiyeti, transfüzyon sıklığı ve transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyi önemlidir (4,111).

Pulmoner hipertansiyon taraması için yıllık TTE önerilir. Tanıda triküspit regürjitasyon velositesi önemlidir (4).

2.5.3.4.6. Kardiyak Komplikasyonların Taranmasında Ekokardiyografi

BTM hastalarının kardiyak izleminde altın standart inceleme KMR T2* 'dır. Hastalara kardiyak değerlendirme için 3-6 ayda bir rutin 2 boyutlu TTE işlemi uygulanmaktadır. Ancak 2 boyutlu TTE ile hastalarda kardiyak demir birikimini tam anlamıyla öngörmek mümkün olmamaktadır. Son dönemlerde

2 boyutlu olarak gerçekleştirilen strain görüntüleme yerini giderek 3 boyutlu görüntülemeye bırakmaktadır.

3 boyut strain ile geometrik ve uzamsal sorunlar aşılmaya çalışılmıştır. Global longitudinal, global circumferential ve global radial strain değerlerine zaman parametresinin de eklenmesi ile elde edilen 4 boyutlu strain görüntüleme, sol ventrikül sistolik işlevlerini değerlendirmede yeni kullanılmaya başlanan, iki ve üç boyutlu görüntüleme yöntemlerindeki geometrik ve zamansal sınırlılıklardan uzak duyarlı ve etkili bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

4 boyutlu strain ekokardiyografi ile hem kardiyovasküler hastalıklarda hem de kardiyovasküler tutulum yapabilen sistemik hastalıklarda olası sistolik işlev bozuklukları, henüz klinik belirti ve bulgu vermeden çok erken dönemde saptanabilmektedir (112,113).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu kardiyak morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicilerindendir (114). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu sol ventrikül global fonksiyonunu ölçmek için en sık kullanılan parametredir (8). Ancak global sol ventrikül sistolik fonksiyonu kompleks miyokardiyal lif kasılması sonucu oluşur. Kasılma esnasında longitudinal kasılma, sirkumferansiyel rotasyon, radyal kalınlaşma meydana gelir ve bunlar sol ventrikül şekil ve boyut değişikliklerini belirler (8). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ventrikül global fonksiyonunu değerlendirme için tek başına kullanıldığında, henüz ejeksiyon fraksiyonu etkilenmeden miyokardın farklı bölgelerinde meydana gelen etkilenmeler gözden kaçabilir. Strain sol ventrikülün bölgesel ve global sistolik fonksiyonunu belirlemek için bu açıdan yararlı bir indekstir. Sistol sırasında oluşan miyokardın longitudinal, radyal ve sirkumferansiyel hareketleri ayrı biçimde incelenir (9).

Çalışmamızda 4 boyutlu ekokardiyografik inceleme ile GLS, GRS, GCS, GAS strain ölçümleri yapılacaktır. Bu ölçümlerin referans aralıkları normal kişilerde çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. GLS %-15.9 ile -22.1 arasında değişmekte, ortalama %-19.7 olarak belirlenmiştir. GCS %-20.9 ile -27.8 arasında değişmekte, %-23.3 olarak belirlenmiştir. GRS %35.1 ile 59

arasında değişmekte, ortalama %47.3 olarak belirlenmiştir. GLS, en kolay ve klinik uygulamada kullanım için en uygun olan parametredir (115).

Son yapılan çalışmalarda talasemi hastalarında ekokardiyografik strain ölçümlerinin erken kardiyak etkilenmeyi gösterebileceği öne sürülmektedir. Örneğin Barbero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KMR T2* ile >20 ms ve <20 ms demir birikimi olan hastalar 2 boyutlu strain ekokardiyografi ile karşılaştırılmış. KMR T2* <20 ms olan hastalarda global longitudinal strain değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (10). Yapılan birçok çalışmada miyokardiyal strain değerlerinde anlamlı etkilenme saptanmış, böylece kardiyak etkilenmeyi erken dönemlerinde yakalamak için strain ekokardiyografik incelemenin de kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Sol ventrikül SI, EDV, ESV, SV, CO, mass ölçümleri de çalışmamızda 4 boyutlu TTE ile yapılacaktır.

Sferisite indeksi, sol ventrikül kısa aksının uzun aksına oranıdır. Sol ventrikül geometrisini değerlendirmek için kullanılır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan bireylerde fonksiyonel kapasitenin göstergesidir. Yüksek değerler daha küresel şekli gösterir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. 3 boyutlu ekokardiyografik ölçümde normalde 0.35 ± 0.07 'dir (116).

EDV, cinsiyete göre değişim gösterir. Tüm bireylerde ortalama 106 ± 25 ml'dir. Erkeklerde 123 ± 25 ml, kadınlarda 93 ± 16 ml'dir (116). Kasılmanın hemen öncesinde ventrikülde bulunan kan miktarıdır.

ESV, cinsiyete göre değişim gösterir. Tüm bireylerde ortalama 39 ± 11 ml'dir. Erkeklerde 46 ± 10 ml, kadınlarda 33 ± 7 ml'dir (116). Sistol sonunda, diastolün hemen öncesinde kalp içinde kalan kan miktarıdır. Afterload ve kalbin kasılma 2 temel belirleyicisidir (117).

SV, cinsiyete göre değişim gösterir. Tüm bireylerde ortalama 68 ± 15 ml'dir. Erkeklerde 76 ± 16 ml, kadınlarda 60 ± 12 ml'dir (116). Stroke volumün kalp hızı ile çarpımı kardiyak outputu verir. Normali 4-8 l/dk civarındadır. Kalp yetmezliği, kardiyomiyopatiler, kapak problemleri ve birçok başka etyoloji kardiyak volümleri etkileyebilir.

EF, normalde $\% 64 \pm 4$ civarındadır (116).

Sol ventrikül mass indeksi, cinsiyete göre değişim gösterir. Tüm bireylerde ortalama $76 \pm 9 \text{ g/m}^2$ 'dir. Erkeklerde $77 \pm 10 \text{ g/m}^2$, kadınlarda $74 \pm 8 \text{ g/m}^2$ dir (116). Artışı sol ventrikül hipertrofisi anlamına gelir. Hipertansiyon, kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomyopati gibi etyolojilerde görülebilir.

Çalışmamızda 4 boyutlu ekokardiyografik incelemelere ek olarak, 2 boyutlu ekokardiyografik ölçümler ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilecektir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için lateral erken diastolik miyokardiyal velosite (e'), medial e' , ventriküler erken dolun velositesi (E), atrial dolun velositesi (A), E/A, ortalama E/ e' parametreleri incelendi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için MAPSE (mitral annular plane systolic excursion), lateral sistolik miyokardiyal velosite (s') parametreleri incelendi. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), triküspit s' parametreleri incelendi.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları incelemesinde, ortalama E/ $e' >14$ olması, septal e' velositenin $<7 \text{ cm/s}$, lateral e' velositenin $<10 \text{ cm/s}$ olması, triküspit regürjitasyon velositesinin $>2.8 \text{ m/s}$ olması, sol atriyal volüm indeksinin $>34 \text{ ml/m}^2$ olması diyastolik disfonksiyon varlığını gösterir. Miyokardiyal etkilenme varlığında veya EF düşüklüğü varlığında E/A, E (cm/s) değerleri de kullanılır (118). Silvilairat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ferritin $>2.500 \text{ ng/ml}$ olan ve KMR T2* $<20 \text{ ms}$ olan hastalarda diyastolik disfonksiyon varlığı anlamlı olarak yüksek görülmüş, E/ e' değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (119).

MAPSE, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılır. Normalde 12-15 mm arasında değişmektedir. MAPSE $<8 \text{ mm}$, düşük ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkilidir (120). Silvilairat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada lateral s' (cm/s) değeri ile kardiyak etkilenme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları için TAPSE ve triküspit s' parametreleri incelendi. TAPSE $<17 \text{ mm}$, triküspit s' velositenin $<9.5 \text{ cm/sn}$ olması sağ ventriküler sistolik disfonksiyonu gösterir (121).

Bu çalışmada talasemi major hastalarına rutin kontrollerinde yapılan 2 boyutlu ve 4 boyutlu transtorasik ekokardiyografi ölçümleri ile kardiyak demir birikiminin atriyal ve ventriküler fonksiyon ve geometrisine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Yapılan 4 boyutlu strain analizleri ile takipte kullanılabilir ek parametreler saptanmaya çalışılacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmanın talasemi majör hastalarının demografik özelliklerini içeren kısmı retrospektif, ekokardiyografik değerlendirmelerini içeren kısmı ise kesitsel bir kohort çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni, Tarihi

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütülecektir. Çalışmaya 01.01.2000 ile 01.04.2021 arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan Talasemi Major hastaları alınacaktır. Toplamda 54 hasta mevcuttur. Hastaların 44'üne ekokardiyografi çekilebilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, 01.01.2000 ile 01.04.2021 arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan Talasemi Major hastaları dahil edilmiştir. Ekokardiyografi çekilemeyen ve ekokardiyografi çekimi ile arasında 1 yıldan fazla süre olan toplamda 10 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1) (Onay Tarihi: 19.10.2021, Karar No: 2021/26-10, Kayıt Numarası: KA-21104). Sonrasında Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumuna başvurulmuş ve kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir (EK-2) (Tarih: 24.11.2021, Sayı: E-68869993-511.06-602674, Konu: 2021-167).

3.5. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Çalışma verileri, Talasemi Major hasta listesi üzerinden veri toplama formu ile retrospektif olarak hastane otomasyon sistemi üzerinden taranmıştır. Hastalar etik kurul onamı alındıktan sonraki ilk başvurularında ekokardiyografik ölçümleri için kardiyoloji birimine yönlendirilmişlerdir.

Talasemi major hastalarına Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda General Electric E9 Cardiac Ultrasound Ekokardiyografi cihazı ile hem 2 boyutlu standart hem de 4 boyutlu strain görüntüleme tetkiki yapılmıştır. 2 boyutlu standart transtorasik ekokardiyografide sol ve sağ ventriküler sistolik ve diyastolik çap ve işlevler, sol ve sağ atriyal ölçümler, doku doppler ile LV diyastolik işlevleri ve olası kapak hastalıkları değerlendirilmiştir. Aynı cihaz ancak farklı probe ile EKG-gated 4 boyutlu ekokardiyografik görüntüler kaydedilmiştir. Kaydedilen görüntüler üzerinden Echopac Software üzerinden "post-processing" işlemi ile LV global longitudinal, circumferencial ve radial strain değerleri, sferisite indeksi, areal strain ve sol ventrikül volüm ölçümleri hesaplanmıştır.

Retrospektif olarak hastaların demografik özellikleri, son 1 yıl içindeki ferritin ortalaması, hemoglobin değeri, kullandığı şelatörler, ek komorbiditeleri ve splenektomi öyküsü değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm hastaların ekokardiyografi işlemi çekildikten 1 yıl içinde çekilmiş olan KMR T2* değerleri kullanılarak kardiyak etkilenme varlığı değerlendirilmiştir. Kardiyak etkilenme olan ve olmayan hastaların ekokardiyografik değerleri karşılaştırılmıştır.

Hastaların diyastolik disfonksiyon varlığı belirlenmesinde 'Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography' isimli ASE/EACVI kılavuzu kullanılmıştır. Düşük EF'li ve KMR T2* <20 ms olan bireylerde algoritma B, diğer bireylerde algoritma A kullanılmıştır (118).

3.6. Verilerin Toplanması

Veriler hastane otomasyon sisteminden D56 tanı alt kodları kullanılarak Talasemi Major tanılı hastalar saptanmıştır. Hastane otomasyon sistemi üzerinden hastaların tanı yaşı, aylık kan transfüzyon ihtiyaçları, ferritin düzeyleri, bazal ekokardiyografik değerlendirmeleri, bazal kardiyak MR'ları gibi ayrıntılı olarak veri toplama formunda bulunan bilgiler retrospektif olarak taranmıştır. Ayrıca 4 boyutlu ekokardiyografi ile veri toplama formunda belirtilen ölçümler yapılmıştır.

3.7. Verilerin Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 paket programıyla yapıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve

maksimum değerler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student T testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kardiyak T2* MR'da saptanan etkilenmenin GLS değerleri ile tahmin edilmesinde (kestirilmesinde) ROC analizi kullanıldı. ROC analizinden elde edilen değerler, AUC (Area under the curve=Eğri altında kalan), sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer olarak sunuldu. GLS kesim değerleri, ROC analizinden elde edilen sensitivite ve spesifite değerleri dikkate alınarak belirlenmiştir. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.8. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli 44 beta talasemi hastası dahil edildi. Tablo-4.1. 'de hastaların bazal demografik özellikleri yer almaktadır.

Hastaların yaş ortalaması 35.6 (± 5.88) olarak saptandı (minimum 25, maksimum 49). Hasta grubunun %45.5'i kadın idi. 41 hasta BTM, 3 hasta BTİ idi. 1 hasta hariç hepsi transfüzyon bağımlı talasemi (TDT) idi. Hasta grubunda anne baba akrabalık öyküsü %31.8 olarak bulundu.

Hastaların boy ortalaması 162.9 (± 8.24) cm olarak bulundu (minimum 145 cm, maksimum 178 cm). BMI ortalaması 22.9 (± 3.17) kg/m² olarak saptandı. 7 hastanın BMI >25 kg/m², 2 hastanın BMI <18 kg/m² olarak görüldü. BSA ortalaması 1.65 (± 0.15) m² olarak görüldü (minimum 1.27m², maksimum 2 m²).

Hastaların tanı yaşı 3 ile 84 ay arasında bulunmuştur. BTİ olan 3 hastanın sırasıyla 72, 74, 84. aylarda tanı aldığı görüldü. Hastaların % 77.3'üne splenektomi yapıldığı saptandı, ortalama splenektomi yaşı 12.5 olarak bulundu. Hastalara yılda ortalama 25.2 (± 5.39) ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı saptandı. Transfüzyon öncesi hemoglobin değeri ortalama 8.6 (± 0.68) mg/dl (minimum 7.2 g/dl, maksimum 10.1 g/dl) olarak saptandı. Yıllık ferritin ortalaması 1566.8 (± 2234.4) ng/ml olarak saptandı (ortanca 838.82 ng/ml, minimum 170 ng/ml, maksimum 12.500 ng/ml). 18 hastanın ferritin >1.000 ng/ml olarak saptandı. 12 hastanın KMR T2* <20 ms olarak saptandı.

Hastaların eşlik eden komorbiditelerine incelendiğinde, 1 hastada aritmi, 1 hastada kardiyomiyopati saptandı. Koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi öyküsü olan hasta tespit edilemedi. Talasemi endokrin komplikasyonları incelendiğinde, hipogonadizm %54.5 oranında en sık görülen endokrin patoloji olarak saptandı. Osteoporoz % 38.6 olarak 2. sıklıkta görüldü.

Hastaların %54.5'inin demir şelatörü olarak DFX kullandığı saptandı. %36.3'ünün ikili demir şelatörü kullandığı saptandı.

Hastaların 2 boyutlu ekokardiyografik ölçümleri tablo-4.2.'de yer almaktadır. Hastaların EF' u ortalama % 62.2 (± 4.03) olarak saptandı (minimum %54, maksimum %69). 1 hastada 1. derece AY saptandı. 4 hastada birinci derece PY saptandı. 19 hastada eser TY, 18 hastada birinci derece TY, 7 hastada ikinci derece TY saptandı.

44 hastanın hepsinde TY saptandı. 25 hastada eser MY, 15 hastada birinci derece MY, 3 hastada ikinci derece MY saptandı. Toplamda 43 hastada MY saptandı.

Tablo- 4.1. Bazal Karakteristik Özellikler

Yaş (yıl)	35.66 (±5.88)
Cinsiyet (n,%)	
Erkek	20 (% 45.5)
Kadın	24 (% 54.5)
Talasemi Alt Grubu (n,%)	
BTM	41 (%93.2)
BTİ	3 (%6.8)
Ağırlık (kg)	60.59 (±9.21)
Boy (m)	162.98 (±8.24)
BMI (kg/m ²)	22.9 (±3.17)
BSA (m ²)	1.65 (±0.15)
Anne-Baba Akrabalık Öyküsü (n,%)	14 (%31.8)
Tanı Yaşı (Ay)	17.4 (±21.5)
Transfüzyon Miktarı (Ünite/Yıl)	25.2 (±5.39)
Pre-Transfüzyon Hemoglobin (g/dl)*	8.6 (±0.68)
Ferritin (ng/ml)*	1566.82 (±2234.4)
Splenektomi (n,%)	34 (%77.3)
Splenektomi Yaşı (yıl)	12.5 (±6.7)
Sigara (%)	12 (27.3)
Komorbidite (n,%)	
KAH	0
Aritmi	1 (%2.3)
Kardiyomiyopati	1 (%2.3)
Kalp Yetmezliği	0
Diabetes Mellitus	7 (%15.9)
Osteoporoz	17 (%38.6)
Osteopeni	10 (%22.7)
Hipogonadizm	24 (%54.5)
Hipotiroidizm	9 (%20.5)
Hipoparatiroidizm	7 (%15.9)
Hipokortizolizm	3 (%6.8)
HT	1 (%2.3)
KBH	1 (%2.3)
Şelatör Kullanımı (n,%)	
DFO	0
DFX	24 (%54.5)
DFP	4 (%9.1)
DFX+DFP	13 (%29.5)
DFX+DFO	2 (%4.5)
DFO+DFP	1 (%2.3)
KMR T2* (n,%)	
<20 ms	12 (%27.2)
>20 ms	32 (%72.8)

*Son 1 yılın ortalaması, BTM: Beta Talasemi Major, BTİ: Beta talasemi İntermedia, BMI: Vücut kitle indeksi, BSA: Vücut Yüzey Alanı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DFO: Deferoksamin, DFX: Deferasiroks, DFP: Deferipron

Hastaların sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik boyut ölçümleri 2 boyutlu ekokardiyografide değerlendirildi. Sol ventrikül ölçüm ortalamaları; diyastol çapı 4.68 (± 0.35) cm, sistol çapı 3.1 (± 0.32) cm, diyastolik arka duvar kalınlığı 0.9 (± 0.12) cm, diastolik septum kalınlığı 0.9 (± 0.13) cm olarak saptandı. Sağ ventrikül ölçüm ortalamaları; bazal diyastol çapı 3.4 (± 0.44) cm, diyastol sonu alan 20.2 (± 4.3) cm², sistol sonu alan 11.8 (± 2.8) cm², RVOT distal 31.5 (± 5.0) mm (minimum 15, maksimum 40 mm), RVOT proksimal 21.3 (± 4.3) mm olarak saptandı.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için MAPSE ve lateral s' parametreleri ölçüldü. MAPSE ortalama 16.5 (± 2.3) mm (minimum 12 mm, maksimum 24 mm) olarak saptandı, lateral s' ortalama 11.07 (± 3.09) cm/sn (minimum 6 cm/sn, maksimum 23 cm/sn) olarak saptandı.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmek için lateral e', medial e', E/A, ortalama E/e', triküspit regürjitasyon velositesi (TRV), sol atriyal volüm indeksi (LAVİ) ölçümleri yapıldı. Lateral e' ortalama 14.9 (± 3.4) cm/sn (minimum 9 cm/sn, maksimum 23 cm/sn) olarak saptandı. Medial e' 10.5 (± 2.5) cm/sn (minimum 6 cm/sn, maksimum 17 cm/sn) olarak saptandı. Ortalama E/e' 8.16 (± 2.04) (minimum 4.8, maksimum 14) olarak saptandı. TRV ortalama 2.70 (± 0.34) m/sn (minimum 2.23 m/sn, maksimum 3.53 m/sn) olarak saptandı. LAVİ ortalama 34.4 (± 8.5) ml/m² (minimum 18.4, maksimum 51.1 ml/m²) olarak saptandı. Hastaların diyastolik disfonksiyon varlığı, ferritin ve KMR T2*'a göre diğer tablolarda değerlendirildi. KMR T2*'ı <20 ms olan hastaların diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi için E, E/A ölçümleri de kullanıldı. E/A ortalama 1.7 (± 0.57) (minimum 0.79, maksimum 3.16), E ortalama 100.5 (± 16.6) cm/sn (minimum 53 cm/sn, maksimum 129 cm/sn) olarak saptandı.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için TAPSE, triküspit s' parametreleri kullanıldı. TAPSE ortalama 25 (± 3.4) mm (minimum 16 mm, maksimum 23 mm), triküspit s' ortalama 0.14 (± 0.02) m/sn (minimum 0.10 m/sn, maksimum 0.19 m/sn) olarak ölçüldü.

Hastaların 4 boyutlu ekokardiyografik ölçümleri tablo-4.3'de yer almaktadır. EF ortalama % 62.2 (± 4.7) olarak saptandı (minimum % 51, maksimum %73). Ölçüm sonucu 2 boyutlu EF ile benzer olarak görüldü. ESV ortalama 42.3 (± 13.3) ml, EDV ortalama 111.93 (± 25.3) ml, SV ortalama 69.2 (± 14.11) ml, CO ortalama 5.23 (± 1.11) l/dk, mass indeks ortalama 78.4 (± 7.6) g/m² olarak saptandı.

Tablo-4.2. Bazal 2D Ekokardiyografik Özellikler

EF (%)	62.02 (± 4.03)
AY (n,%)	1 (%2.3)
PY (n,%)	4 (%9.1)
MY (n,%)	43 (%97.7)
TY (n,%)	44 (%100)
LVEDD (cm)	4.68 (± 0.35)
LVESD (cm)	3.1 (± 0.32)
LVDADK (cm)	0.9 (± 0.12)
LVDSK (cm)	0.9 (± 0.13)
LA (cm)	3.4 (± 0.42)
RVEDD (cm)	3.4 (± 0.44)
RVEDA (cm ²)	20.2 (± 4.3)
RVESA (cm ²)	11.8 (± 2.8)
RVOT Distal (mm)	31.5 (± 5.0)
RVOT Proksimal (mm)	21.3 (± 4.3)
RA Alanı (cm ²)	15 (± 3.4)
Pulmoner Arter Çapı (cm)	1.9 (± 0.2)
Asendan Aorta Çapı (cm)	3.0 (± 0.2)
LV Sistolik Parametreleri	
MAPSE (mm)	16.5 (± 2.3)
Lateral s' (cm/sn)	11.07 (± 3.09)
LV Diastolik Parametreleri	
Lateral e' (cm/sn)	14.9 (± 3.4)
Medial e' (cm/sn)	10.5 (± 2.5)
E (cm/sn)	100.5 (± 16.6)
A (cm/sn)	61.5 (± 16.4)
E/A	1.7 (± 0.57)
DT(ms)	163.5 (± 40.6)
Ortalama E/e'	8.16 (± 2.04)
TRV (m/sn)	2.70 (± 0.34)
LAVİ (ml/m ²)	34.4 (± 8.5)
RV Sistolik Parametreleri	
TAPSE (mm)	25 (± 3.4)
Triküspit s' (cm/sn)	0.14 (± 0.02)

A: Atriyal Dolum Velositesi, AY: Aort Yetmezliği, DT: Deselerasyon Zamanı, E: Ventriküler Erken Dolum Velositesi, e': Erken Diastolik Miyokardiyal Velosite, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, LA: Sol Atrium, LAVİ: Sol Atriyal Volüm İndeksi, LVDSK: Sol Ventrikül Diastol Sonu Septum Kalınlığı, LVEDD: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, MAPSE: Mitral Annular Plane Systolic Excursion, MY: Mitral Yetmezlik, PY: Pulmoner Yetmezlik, RA: Sağ Atrium, RVEDA: Sağ Ventrikül Diastol Sonu Alanı, RVEDD: Sağ Ventrikül Diastol Sonu Çapı, RVESA: Sağ Ventrikül Sistol Sonu Alanı, RVOT: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu, S': Sistolik Miyokardiyal Velosite, TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TRV: Triküspit Regürjitasyon Velositesi, TY: Triküspit Yetmezlik

SI ortalama 0.44 (± 0.09) olarak ölçüldü (minimum 0.24, maksimum 0.73).

Strain ölçümleri ile sistolik fonksiyonlar 4 boyutlu olarak değerlendirildi. GLS ortalama $\% -19.07 (\pm 2.41)$ olarak saptandı (maksimum -24 , minimum -15). GCS ortalama $\% -16.57 (\pm 3.14)$ olarak saptandı (maksimum -23 , minimum -11). GAS ortalama $\% -29.11 (\pm 4.08)$ olarak saptandı (maksimum -39 , minimum -21). GRS ortalama $39.91 (\pm 7.11)$ olarak saptandı (maksimum 28 , minimum 58).

Tablo-4.3. Bazal 4D Ekokardiyografik Özellikler

EF (%)	62.2 (± 4.7)
ESV (ml)	42.3 (± 13.3)
EDV (ml)	111.93 (± 25.3)
SV (ml)	69.2 (± 14.11)
CO (l/dk)	5.23 (± 1.11)
SI	0.44 (± 0.09)
Mass indeks (g/m^2)	78.4 (± 7.6)
GLS (%)	-19.07 (± 2.41)
GCS (%)	-16.57 (± 3.14)
GAS (%)	-29.11 (± 4.08)
GRS (%)	39.91 (± 7.11)

CO: Kardiyak Output, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, EDV: Diastol Sonu Volüm, ESV: Sistol Sonu Volüm, GAS: Global Area Strain, GCS: Global Circumferential Strain, GLS: Global Longitudinal Strain, GRS: Global Radial Strain, SI: Sferisiti İndeksi, SV: Stroke Volüm

Tablo-4.4.'de 2 boyutlu ekokardiyografik parametreler son 1 yıllık ferritin ortalamasına göre incelendi. Ferritin 1.000 ng/ml cut off olarak alındı. Ferritin $<1.000 \text{ ng/ml}$ olanlarda sol ventrikül diyastolik septum kalınlığı $0.85 (\pm 0.10) \text{ cm}$ (minimum 0.7 cm , maksimum 1.0 cm), ferritin $>1.000 \text{ ng/ml}$ olanlarda $0.97 (\pm 0.13) \text{ cm}$ (minimum 0.7 cm , maksimum 1.2 cm) saptandı ($p=0.003$). Sol ventrikül diyastolünü gösteren parametrelerden lateral e', ferritin $<1.000 \text{ ng/ml}$ olanlarda $16.0 (\pm 3.6) \text{ cm/sn}$ (minimum 9 cm/sn , maksimum 23 cm/sn); ferritin $>1.000 \text{ ng/ml}$ olanlarda $13.4 (\pm 2.7) \text{ cm/sn}$ (minimum 9 cm/sn , maksimum 19 cm/sn) olarak saptandı ($p=0.015$). Ancak diyastolik disfonksiyon görülme sıklığında ferritin düzeyine göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.07$). Ventrikül sistol ve diyastolünü gösteren diğer parametrelerde ferritin düzeyine göre herhangi bir farklılık saptanmadı.

Tablo-4.5.'de 4 boyutlu ekokardiyografik parametreler son 1 yıllık ferritin ortalamasına göre incelendi. Ferritin 1.000 ng/ml cut off olarak alındı. SV ferritin $>1.000 \text{ ng/ml}$ olanlarda (minimum 42 ml , maksimum 96 ml), $<1.000 \text{ ng/ml}$ olanlara göre anlamlı olarak düşük saptandı (minimum 56 ml , maksimum 98 ml) ($p=0.037$).

Ancak ESV, EDV, CO'da anlamlı fark izlenmedi. SI ve mass indeksinde anlamlı farklılık saptanmadı. Subklinik sistolik disfonksiyon değerlendirilmesi açısından incelenen strain analizlerinden sadece GLS'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ferritin >1.000 ng/ml olanlarda GLS -18.17 (± 2.5) (maksimum %-23, minimum %-15), ferritin <1.000 ng/ml olanlarda GLS -19.6 (± 2.1) (maksimum %-24, minimum %-16) olarak saptandı (p=0.032).

Tablo-4.4. Son 1 Yıllık Ferritin Ortalamasına Göre 2D Ekokardiyografik Parametreler

	Ferritin <1000 ng/ml (n=26)	Ferritin >1000 ng/ml (n=18)	p-değeri
EF (%)	61.9 (± 3.78)	62.1 (± 4.4)	0.84 ^a
LVEDD (cm)	4.6 (± 0.33)	4.7 (± 0.40)	0.81 ^a
LVESD (cm)	3.1 (± 0.32)	3.1 (± 0.33)	0.84 ^a
LVDADK (cm)	0.87 (± 0.11)	0.87 (± 0.14)	0.09 ^b
LVDSK (cm)	0.85 (± 0.10)	0.97 (± 0.13)	0.003^b
RVEDD (cm)	3.5 (± 0.48)	3.3 (± 0.33)	0.11 ^a
RVEDA (cm ²)	21.1 (± 4.4)	19.05 (± 4.01)	0.11 ^a
RVESA (cm ²)	12.3 (± 2.6)	11.1 (± 3.1)	0.18 ^a
RVOT Distal (mm)	32.5 (± 3.5)	30.1 (± 6.4)	0.12 ^b
RVOT Proksimal (mm)	21.5 (± 4.2)	21.0 (± 4.6)	0.41 ^b
LV Sistolik Parametreleri			
MAPSE (mm)	16.8 (± 2.3)	15.9 (± 2.2)	0.26 ^b
Lateral s' (cm/sn)	11.2 (± 2.3)	10.8 (± 4.0)	0.29 ^b
LV Diastolik Parametreleri			
Lateral e' (cm/sn)	16.0 (± 3.6)	13.4 (± 2.7)	0.015^a
Medial e' (cm/sn)	11.1 (± 2.4)	9.7 (± 2.5)	0.067 ^a
E (cm/sn)	101.4 (± 16.8)	99.1 (± 16.8)	0.66 ^a
A (cm/sn)	60.3 (± 15.2)	63.3 (± 18.3)	0.55 ^a
E/A	1.8 (± 0.6)	1.69 (± 0.51)	0.74 ^b
DT(ms)	164.0 (± 45.7)	162.6 (± 33.1)	0.91 ^a
Ortalama E/e'	7.7 (± 1.8)	8.8 (± 2.2)	0.32 ^b
TRV (m/sn)	2.73 (± 0.3)	2.65 (± 0.4)	0.34 ^b
LAVİ (ml/m ²)	32.6 (± 8.1)	36.9 (± 8.6)	0.10 ^a
RV Sistolik Parametreleri			
TAPSE (mm)	25.6 (± 3.3)	24.0 (± 3.5)	0.13 ^b
Triküspit s' (cm/sn)	0.14 (± 0.02)	0.13 (± 0.01)	0.11 ^b
Diastolik Disfonksiyon			0.07 ^u
Var (n,%)	1 (%16.7)	5 (%83.3)	
Yok (n,%)	18 (%64.3)	10 (%35.7)	
İndeterminate (n,%)	7 (%70)	3 (%30)	

A: Atriyal Dolum Velositesi, DT: Deselerasyon Zamanı, E: Ventriküler Erken Dolum Velositesi, e': Erken Diastolik Miyokardiyal Velosite, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, LAVİ: Sol Atriyal Volüm İndeksi, LVDSK: Sol Ventrikül Diastol Sonu Septum Kalınlığı, LVEDD: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, MAPSE: Mitral Annular Plane Systolic Excursion, RVEDA: Sağ Ventrikül Diastol Sonu Alanı, RVEDD: Sağ Ventrikül Diastol Sonu Çapı, RVESA: Sağ Ventrikül Sistol Sonu Alanı, RVOT: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu, S': Sistolik Miyokardiyal Velosite, TAPSE: Triküspit Annular Plane Systolic Excursion, TRV: Triküspit Regürjitasyon Velositesi, α : T-test, β : Mann-Whitney U, μ : Chi-Square Test

Tablo-4.5. Son 1 Yıllık Ferritin Ortalamasına Göre 4D Ekokardiyografik Parametreler

	Ferritin <1000 ng/ml (n=26)	Ferritin >1000 ng/ml (n=18)	p- değeri
EF (%)	62.6 (±5.09)	61.6 (±4.3)	0.50 ^α
ESV (ml)	42.6 (±11.0)	42.2 (±16.5)	0.51 ^β
EDV (ml)	115.8 (±21.4)	106.2 (±29.9)	0.21 ^α
SV (ml)	72.9 (±12.8)	64.0 (±14.5)	0.037 ^β
CO (l/dk)	5.3 (±1.08)	5.13 (±1.19)	0.65 ^β
SI	0.43 (±0.09)	0.44 (±0.10)	0.72 ^β
Mass indeksi (g/m ²)	77.5 (±7.7)	79,7 (±7,3)	0.35 ^α
GLS (%)	-19.6 (±2.1)	-18.17 (±2.5)	0.032 ^β
GCS (%)	-16.3 (±3.1)	16.9 (±3.2)	0.51 ^α
GAS (%)	-29.4 (±3.8)	-28.6 (±4.4)	0.50 ^α
GRS (%)	40.7 (±7.6)	38.6 (±6.3)	0.34 ^α

CO: Kardiyak Output, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, EDV: Diastol Sonu Volüm, ESV: Sistol Sonu Volüm, GAS: Global Area Strain, GCS: Global Circumferential Strain, GLS: Global Longitudinal Strain, GRS: Global Radial Strain, SI: Sferisiti İndeksi, SV: Stroke Volüm, α: T-test, β: Mann-Whitney U

Tablo-4.6.'da ferritin düzeyi ile KMR T2* etkilenimi gösterilmiştir. KMR ile kardiyak demir birikimi gösterilen hastaların %83.3'ünde ferritin düzeyi >1.000 ng/ml'dir.

Tablo – 4.6. Ferritin, KMR T2* İlişkisi

	Ferritin <1000 ng/ml (n=26)	Ferritin >1000 ng/ml (n=18)	Total (n,%)
KMR T2* <20 ms (n=12)	2 (%16.7)	10 (%83.3)	12 (%100)
KMR T2* >20 ms (n=32)	24 (%75)	8 (%25)	32 (%100)
Total (n,%)	26 (%59.1)	18 (%40.9)	44 (%100)

Tablo-4.7.'de KMR T2*'da kardiyak demir birikimi varlığına göre 2 boyutlu ekokardiyografik parametreler karşılaştırılmıştır. Hastaların sol, sağ ventrikül geometrisinde, sol ventrikül ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu gösteren lateral e', KMR T2* <20 ms olanlarda 12.3 (±4.3) cm/sn (minimum 9 cm/sn, maksimum 17 cm/sn), KMR T2* >20 ms olanlarda 15.6 (±3.6) cm/sn (minimum 9 cm/sn, maksimum 23 cm/sn) olarak saptanmıştır (p=0.027). Ayrıca diyastolik disfonksiyonu olan 6 hastanın hepsinde KMR T2* <20 ms olarak saptanmıştır (p<0.001).

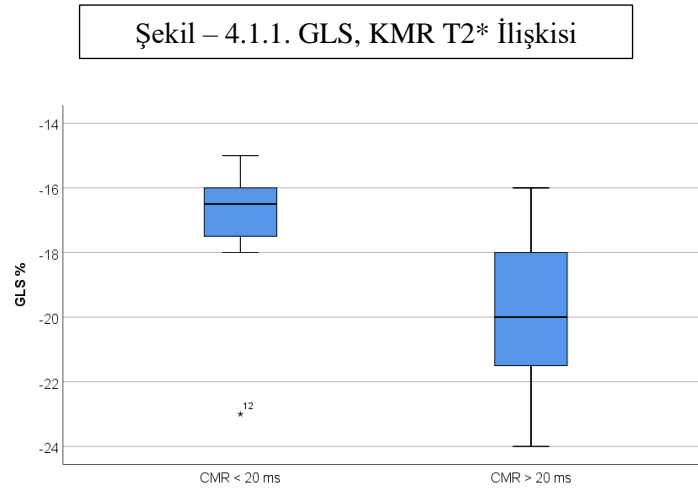
Tablo-4.8.'de KMR T2*'da kardiyak demir birikimi varlığına göre 4 boyutlu ekokardiyografik parametreler karşılaştırılmıştır. EF, volümler, CO, mass indeksi, SI arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. KMR T2* <20 ms olan hastalarda GLS %

-17.08 (± 2.06) (maksimum % -23, minimum % -15), KMR T2* >20 ms olan hastalarda GLS % -19.8 (± 2.11) (maksimum % -24, minimum % -16) olarak saptanmıştır (p<0.001) (Şekil-4.1.1.). Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için bakılan diğer strain değerlerinde KMR T2*'da kardiyak demir birikimine göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo-4.7. KMR T2*'a Göre 2D Ekokardiyografik Parametreler

	KMR <20 ms (n=12)	KMR >20 ms (n=32)	p- değeri
EF (%)	61.5 (± 3.7)	62.2 (± 4.1)	0.60 ^α
LVEDD (cm)	4.6 (± 0.35)	4.6 (± 0.36)	0.99 ^α
LVESD (cm)	3.1 (± 0.31)	3.1 (± 0.33)	0.72 ^α
LVDADK (cm)	0.9 (± 0.1)	0.9 (± 0.13)	0.75 ^β
LVDSK (cm)	0.91 (± 0.11)	0.89 (± 0.13)	0.50 ^β
RVEDD (cm)	3.3 (± 0.34)	3.4 (± 0.47)	0.30 ^α
RVEDA (cm ²)	18.9 (± 3.7)	20.8 (± 4.5)	0.20 ^α
RVESA (cm ²)	11.0 (± 2.9)	12.1 (± 2.8)	0.24 ^α
RVOT Distal (mm)	29.3 (± 5.8)	32.3 (± 4.4)	0.14 ^β
RVOT Proksimal (mm)	20.5 (± 5.3)	21.6 (± 3.9)	0.11 ^β
LV Sistolik Parametreleri			
MAPSE (mm)	16.1 (± 1.9)	16.6 (± 2.4)	0.77 ^β
Lateral s' (cm/sn)	12.3 (± 4.3)	10.5 (± 2.3)	0.34 ^β
LV Diastolik Parametreleri			
Lateral e' (cm/sn)	12.3 (± 4.3)	15.6 (± 3.6)	0.027 ^α
Medial e' (cm/sn)	10.8 (± 2.5)	10.4 (± 2.5)	0.67 ^α
E (cm/sn)	102.6 (± 16.2)	99.6 (± 17.0)	0.60 ^α
A (cm/sn)	56.3 (± 16.1)	63.5 (± 16.4)	0.19 ^α
E/A	1.9 (± 0.4)	1.6 (± 0.6)	0.058 ^β
DT(ms)	158.8 (± 38.5)	165.2 (± 41.8)	0.64 ^α
Ortalama E/e'	8.7 (± 1.9)	7.9 (± 2.0)	0.28 ^β
TRV (m/sn)	2.7 (± 0.42)	2.7 (± 0.31)	0.85 ^β
LAVİ (ml/m ²)	36.8 (± 7.7)	33.5 (± 8.7)	0.25 ^α
RV Sistolik Parametreleri			
TAPSE (mm)	25.4 (± 2.4)	24.8 (± 3.8)	0.63 ^α
Triküspit s' (cm/sn)	0.13 (± 0.01)	0.14 (± 0.02)	0.08 ^β
Diastolik Disfonksiyon			
Var (n,%)	6 (% 100)	0 (% 0)	<0.01 ^μ
Yok (n,%)	4 (% 14.3)	24 (% 85.7)	
İndeterminate (n,%)	2 (% 20)	8 (% 80)	

A: Atriyal Dolum Velositesi, DT: Deselerasyon Zamanı, E: Ventriküler Erken Dolum Velositesi, e': Erken Diastolik Miyokardiyal Velosite, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, LAVİ: Sol Atriyal Volüm İndeksi, LVDSK: Sol Ventrikül Diastol Sonu Septum Kalınlığı, LVEDD: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, MAPSE: Mitral Annular Plane Systolic Excursion, RVEDA: Sağ Ventrikül Diastol Sonu Alanı, RVEDD: Sağ Ventrikül Diastol Sonu Çapı, RVESA: Sağ Ventrikül Sistol Sonu Alanı, RVOT: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu, S': Sistolik Miyokardiyal Velosite, TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TRV: Triküspit Regürjitasyon Velositesi, α: T-test, β: Mann-Whitney U, μ: Chi-Square Test



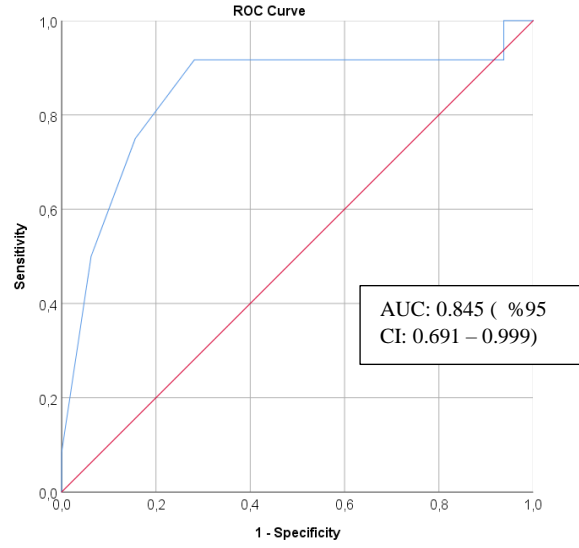
Tablo-4.8. KMR T2*'a Göre 4D Ekokardiyografik Parametreler

	KMR <20 ms (n=12)	KMR >20 ms (n=32)	p-değeri
EF (%)	61.3 (±4.3)	62.5 (±4.9)	0.46 ^α
ESV (ml)	44.0 (±17.8)	41.7 (±11.5)	0.83 ^β
EDV (ml)	110.6 (±31.9)	112.4 (±23.0)	0.84 ^α
SV (ml)	66.7 (±15.3)	70.2 (±13.7)	0.47 ^α
CO (l/dk)	5.2 (±1.3)	5.2 (±1.0)	0.97 ^α
SI	0.43 (±0.06)	0.44 (±0.10)	0.71 ^α
Mass indeks (g/m ²)	80.0 (±7.8)	77.8 (±7.5)	0.40 ^α
GLS (%)	-17.08 (±2.06)	-19.8 (±2.11)	<0.001 ^β
GCS (%)	-16.0 (±3.3)	-16.7 (±3.1)	0.46 ^α
GAS (%)	-27.7 (±3.7)	-29.6 (±4.1)	0.17 ^α
GRS (%)	38.3 (±6.6)	40.5 (±7.2)	0.37 ^α

CO: Kardiyak Output, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, EDV: Diastol Sonu Volüm, ESV: Sistol Sonu Volüm, GAS: Global Area Strain, GCS: Global Circumferential Strain, GLS: Global Longitudinal Strain, GRS: Global Radial Strain, SI: Sferisiti İndeksi, SV: Stroke Volüm, ^α: T-test, ^β: Mann-Whitney U

KMR T2*'da saptanan etkilenmenin GLS ile saptanabilirliği ROC analizi yapılarak incelenmiştir. Şekil – 4.1.2.'de ROC analizi ve AUC görülmektedir. ROC analizine göre AUC 0.845 olarak saptanmıştır. Tablo – 4.9.'da ROC analizi sonucunda elde edilen GLS kesme değerleri ile anormal KMR T2* değerlerinin saptanabilirliği gösterilmiştir. GLS kesme değeri %-18.5 olarak alındığında sensitivite %91.7, spesifite %71.9 olarak anormal KMR T2* değeri saptanabilir olarak hesaplanmıştır (pozitif prediktif değeri %55, negatif prediktif değeri %95.8). GLS kesme değeri %-17.5 olarak alındığında sensitivite %75, spesifite %84.4 olarak anormal KMR T2* değeri saptanabilir olarak hesaplanmıştır (pozitif prediktif değeri %64.3, negatif prediktif değeri %90).

Şekil – 4.1.2. GLS, KMR T2* ROC eğrisi analizi



Tablo – 4.9. GLS kesme değerleri, KMR T2* ilişkisi

	KMR < 20 ms (n)	KMR > 20 ms (n)
GLS > % -18.5	11	9
GLS < % -18.5	1	23
GLS > % -17.5	9	5
GLS < % -17.5	3	27

KMR: Kardiyak MRG, GLS: Global Longitudinal Strain

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda BTM hastalarının en önemli mortalite nedeni olan kardiyak demir birikimi TTE ile değerlendirilmiştir. 2 boyutlu ekokardiyografik ölçümlerle sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesine ek olarak, 4 boyutlu ekokardiyografik ölçümlerle hem ventriküler geometri incelenmiş hem de strain analizleri ile subklinik sistolik disfonksiyon saptanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızın en önemli bulgusu 4 boyutlu ekokardiyografik ölçümle GLS değerinde saptanan anormalliklerdir. Ferritin >1000 ng/ml ve KMR T2* <20 ms olan bireylerde GLS anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. BTM hastalarında KMR T2* anormalliğini saptamak için ROC analizi ile GLS kesme değerleri ve spesifite, sensitivite değerleri çalışmamızda belirlenmiştir. Diğer strain ölçümleri olan GCS, GRS, GAS'da farklılık saptanmamıştır. Ayrıca 4 boyutlu ölçümlerle kardiyak geometri tanımlanmıştır. Daha önceki çalışmalarda 2 boyutlu ölçümlerle yapılan analizlerden farklı olarak çalışmamız, talasemi hastalarında 4 boyutlu ekokardiyografi ile strain analizi yapılan ve kardiyak geometriyi tanımlayan nadir çalışmalardandır.

Çalışmamızda ayrıca diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi için ölçülen 2 boyutlu ekokardiyografik ölçümlerde lateral e' parametresi anlamlı saptanmıştır. Ferritin >1000 ng/ml ve KMR T2* <20 ms olan bireylerde lateral e' anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ancak diğer diyastolik parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. KMR T2* <20 ms olan bireylerde ek olarak diyastolik disfonksiyon görülme oranının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Serum ferritin değeri ise demir birikimini değerlendirmek için en sık kullanılan parametrelerdendir. Ancak serum ferritin düzeyinin yıllık ortalamasının kullanılması demir birikimini değerlendirmek için daha uygundur (122). Çalışmamızda yıllık ferritin ortalaması 1566.8 (\pm 2234.4) ng/ml olarak saptandı (ortanca 838.82 ng/ml, minimum 170 ng/ml, maksimum 12.500 ng/ml). 18 hastanın ferritin değeri >1.000 ng/ml olarak saptandı. Hastalar serum ferritini 1000 ng/ml sınır alınarak 2 gruba ayrıldı. 2 boyutlu ekokardiyografik parametreler incelendiğinde; sol ventrikül diyastolünü gösteren parametrelerden lateral e' ferritin <1.000 ng/ml olanlarda 16.0 (\pm 3.6) cm/sn, ferritin >1.000 ng/ml olanlarda 13.4 (\pm 2.7) cm/sn olarak saptandı (p=0.015). Ancak diyastolik disfonksiyon görülme sıklığında ferritin düzeyine göre anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.07). E (cm/sn), A (cm/sn), E/A, DT (ms), medial e'

(cm/sn), ortalama E/e' parametrelerinde, ventrikül sistol ve diyastolünü gösteren diğer parametrelerde ferritin düzeyine göre herhangi bir farklılık saptanmadı. Silvilairat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (119), hastalar serum ferritini <1000, 1000 – 2500, >2500 ng/ml olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Çalışmamızdan farklı olarak ferritin >1000 ng/ml olanlarda E (cm/sn) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (p=0.04). Medial e' (cm/sn), ferritin >2500 ng/ml olan bireylerde diğer bireylere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0.0002). Lateral e' (cm/sn) ferritin düzeyine göre farklılık izlenmemiş (p=0.59). E/e' ise ferritin >2500 ng/ml olanlarda diğer bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (p=0.001). Ferritin <1000 ng/ml olan bireylerde diyastolik disfonksiyon izlenmemiş, ROC analizi sonucunda ferritin değeri ile diyastolik disfonksiyon arasında korelasyon saptanmış (AUC=0.84, p<0.0001). Ferritin yıllık ortalamasının 1900 ng/ml üstünde olmasının %83 sensitivite, %78 spesifite ile diyastolik disfonksiyon varlığını gösterdiği saptanmış. Sistolik fonksiyonu gösteren parametrelerde ferritin düzeyine göre farklılık izlenmemiş. Nanjegowda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (123), çalışmamızdan farklı olarak serum ferritin düzeyi ile E/e' arasında pozitif korelasyon gösterilmiş. Hastalar serum ferritin <2500, 2500 – 5000, >5000 ng/ml olarak 3 gruba ayrılmış. Serum ferritini arttıkça E/e' değerinde artış ve anormal değerde artış saptanmış (p=0.027). Çalışmamızda olduğu gibi serum ferritin düzeyi ve E/A, DT arasında ilişki bulunmamış. ROC analizi yapılarak ferritin 2076 ng/ml değeri %76.5 sensitivite, %53.1 spesifite ile diyastolik disfonksiyonu gösterdiği saptanmış. Ancak diğer ekokardiyografik parametreler incelenmemiş. Bosi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (124), ferritin >2500 ng/ml olanlarda EF belirgin olarak diğer gruplara göre daha düşük bulunmuş ancak diğer ekokardiyografik parametrelerde fark görülmemiş. Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (125), çalışmamızla uyumlu olarak serum ferritin düzeyleri ve diyastolik disfonksiyon arasında ilişki gösterilememiştir. Krittayaphong ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli çalışmada (36), ferritin <2500 ng/ml değerinin kardiyak demir birikimini dışladığı belirtilmiştir. Çalışmamızda ferritin >2500 ng/ml 7 hasta bulunduğu için kesme değeri olarak 2500 ng/ml seçilememiştir. Bu hastaların değerlendirilmesi için kısıtlılık gibi görünse de aslında merkezimizde hasta takibinin iyi olduğunu göstermektedir. Ferritin ile diyastolik disfonksiyon arasında anlamlı ilişki çalışmamızda saptanmamıştır.

Çalışmamızda ferritin değerine göre 4 boyutlu ekokardiyografik parametreler incelendiğinde SV, ferritin >1.000 ng/ml olanlarda ortalama 72.9 (\pm 12.8) ml, <1.000 ng/ml olanlarda ortalama 64.0 (\pm 14.5) ml olarak ölçülmüş, ferritin >1000 ng/ml olanlarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p=0.037). Ancak ESV, EDV, CO' da anlamlı fark izlenmedi. SI ve mass indeksinde anlamlı farklılık saptanmadı. Subklinik sistolik disfonksiyon değerlendirilmesi açısından incelenen strain analizlerinden sadece GLS'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ferritin >1.000 ng/ml olanlarda GLS -18.17 (\pm 2.5) (maksimum %-23, minimum %-15), ferritin <1.000 ng/ml olanlarda GLS -19.6 (\pm 2.1) (maksimum %-24, minimum %-16) olarak saptandı (p=0.032). Bosi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (124), kardiyak geometri 2 boyutlu olarak değerlendirilmiş. ESV, EDV, SV, CO, mass indeksi, SI arasında ferritin düzeyine göre farklılık izlenmemiş. Normal bireyler ile karşılaştırıldığında sol ventrikül volümlerinde artış, EF'de azalma izlenmiş ve sol ventrikül daha elipsoid şekilli olarak bulunmuş. Ancak strain ölçümü yapılmamış. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (126), 2 boyutlu ekokardiyografik strain ölçümleri yapılmış. Ferritin düzeyi ile GLS (r=0.42, p=0.012) ve GRS'de (r=0.41, p=0.0163) lineer korelasyon izlenmiş, EF etkilenmeden strain ölçümlerinde bozulma olduğu görülmüş. GCS ile ferritin arasında anlamlı lineer korelasyon saptanmamış. Ferritin >2000 ng/ml seviyesinde GLS ve GRS kullanılarak miyokardiyal deformasyonda kötüleşme izlenmiş. Çalışmamızda da ferritin >1000 ng/ml olan bireylerde EF etkilenmeden GLS'de etkilenme bu çalışma ile uyumlu saptanmıştır. Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (127); ferritin değerleri ile strain ölçümleri, mass indeks arasında korelasyon izlenmemiş. LV mass indeks talasemi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Nadar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (128); ferritin değeri ile GLS, diyastolik parametreler ve TAPSE arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki 44 hastanın 12'sinin KMR T2* değeri <20 ms'dir. KMR T2*'da demir birikimi varlığına göre 2 boyutlu ekokardiyografik parametreler karşılaştırılmıştır. Hastaların sol ve sağ ventrikül geometrisinde, sol ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu gösteren parametrelerden lateral e', KMR T2* <20 ms olanlarda 12.3 (\pm 4.3) cm/sn (minimum 9 cm/sn, maksimum 17 cm/sn); KMR T2* >20 ms olanlarda

15.6 (± 3.6) cm/sn (minimum 9 cm/sn, maksimum 23 cm/sn) olarak saptanmıştır ($p=0.027$). Ayrıca diyastolik disfonksiyonu olan 6 hastanın hepsinde KMR T2* <20 ms olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Çalışmamızda diyastolik disfonksiyonu olan 6 hastanın 5'inde grade 3 diyastolik disfonksiyon mevcuttur. Nadar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (128); 2 boyutlu ekokardiyografik olarak EF, E/A, E/e', TAPSE parametreleri değerlendirilmiş ancak KMR T2*'a göre farklılık saptanmamıştır. Çalışmada talasemi majör hastalarında %33.3 oranında diyastolik disfonksiyon görülmüş ancak KMR T2*'a göre farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdan farklı olarak lateral e' incelenmemiştir. Agha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (129), 2 boyutlu ekokardiyografik inceleme sonucunda EF, E, A, E/A, E/e', lateral e', medial e', triküspit s', lateral s' parametreleri ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiş. Ancak KMR T2*'a göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdan farklı olarak sağ ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinde anormallik saptanmıştır. Silvilairat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (119), çalışmamızdan farklı olarak KMR T2* ile E/e' arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.54$, $p<0.0001$). E/e' ≥ 11 , KMR T2* etkilenimini tahmin etmek için kesme değer olarak belirlenmiştir. Çalışmamız ile benzer şekilde KMR T2* <20 ms olan hastaların hepsinde grade 3 diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Çalışmamızda farklılık saptanan diyastolik parametre olan lateral e' için incelenen ROC analizi incelenmiş ancak istenilen düzeyde AUC ve sensitivite, spesifite değerleri elde edilemediği için kesme değer belirlenememiştir. Ancak yine de diyastolik disfonksiyon varlığı ve KMR T2* etkilenimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca KMR T2*'da kardiyak demir birikimi varlığına göre 4 boyutlu ekokardiyografik parametreler karşılaştırılmıştır. EF, volümler, CO, mass indeksi, SI arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. KMR T2*'a göre ayırım yapmadan hastaların bazal 4 boyutlu ekokardiyografik ölçümleri incelendiğinde EF %62.2 (± 4.7), ESV 42.3 (± 13.3) ml, EDV 111.93 (± 25.3) ml, SV 69.2 (± 14.11) ml, CO 5.23 (± 1.11) l/dk, SI 0.44 (± 0.09), mass indeks 78.4 (± 7.6) g/m² olarak görülmüştür. KMR T2* <20 ms olan hastalarda GLS % -17.08 (± 2.06) (minimum %-23, maksimum %-15), KMR T2* >20 ms olan hastalarda GLS % -19.8 (± 2.11) (minimum %-24, maksimum %-16) olarak saptanmıştır ($p<0.001$). ROC analizi ile

KMR T2*’da saptanan etkilenmenin GLS ile saptanabilirliği incelenmiş, AUC 0.845 olarak saptanmıştır. GLS kesme değeri %-18.5 olarak alındığında sensitivite %91.7, spesifite %71.9 olarak anormal KMR T2* değeri saptanabilir olarak hesaplanmıştır (pozitif prediktif değeri %55, negatif prediktif değeri %95.8). GLS kesme değeri %-17.5 olarak alındığında sensitivite %75, spesifite %84.4 olarak anormal KMR T2* değeri saptanabilir olarak hesaplanmıştır (pozitif prediktif değeri %64.3, negatif prediktif değeri %90). Ölçülen diğer strain analizlerinde KMR T2*’a göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. GCS, KMR T2* <20 ms olanlarda %-16.0 (± 3.3); KMR T2* >20 ms olanlarda %-16.7 (± 3.1) olarak saptanmıştır. GAS, KMR T2* <20 ms olanlarda %-27.7 (± 3.7); KMR T2* >20 ms olanlarda %-29.6 (± 4.1) olarak saptanmıştır. GRS, KMR T2* <20 ms olanlarda %38.3 (± 6.6); KMR T2* >20 ms olanlarda %40.5 (± 7.2) olarak saptanmıştır. El Razaky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (130), ölçümler 4 boyutlu ekokardiyografi ile yapılmış, çalışmamızdan farklı olarak KMR kullanılmamış. BTM hastaları ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış. Ayrıca çalışma pediatrik popülasyonda yapılmış (yaş ortalaması 7.97 (± 3.75)). GLS, talasemili grupta %-14.86 (± 12.131); sağlıklı grupta %-19.03 (± 1.502) olarak saptanmış ve anlamlı olarak bulunmuş. GCS, talasemili grupta %-8.01 (± 3.829); sağlıklı grupta %-16.32 (± 1.34) olarak saptanmış ve anlamlı olarak bulunmuş. GAS, talasemili grupta %-19.45 (± 6.866); sağlıklı grupta %-22.94 (± 3.064) olarak saptanmış, anlamlı olarak bulunmuş. GRS, talasemili grupta %33.13 (± 10.613); sağlıklı grupta %37.28 (± 4.209) olarak saptanmış ve anlamlı olarak bulunmuş. Strain ölçümleri için kesme değerleri, spesifite ve sensitivite belirlenmemiş. BTM hastaları KMR T2*’a göre ayrılmamış. EF, SI, mass ölçümleri strain analizleri ile korele edilmiş. GLS ile EF arasında negatif korelasyon saptanmış ancak GLS, SI ve mass arasında anlamlı korelasyon saptanmamış. Li ve arkadaşlarının yaptığı 3 boyutlu ekokardiyografi çalışmasında (131), BTM hastaları ve kontrol grubu karşılaştırılmış. Global strain talasemi hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptanmış. KMR T2* ile 6 hastada kardiyak demir birikimi mevcutmuş. KMR T2* ile global strain arasında pozitif korelasyon izlenmiş ($r=0.74$, $p<0.001$). Altman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (132), rutin ekokardiyografi yapılan bireylerde 3 boyutlu ve 2 boyutlu strain ölçümleri karşılaştırılmış. Strain analizlerinin hepsi birbiri ile korele izlenmiş. GLS değerleri arasında 2 ve 3 boyutlu

ekokardiyografide fark izlenmemiş (sırasıyla $\%-14.4 \pm 4$, $\%-13.3 \pm 3$). GCS değerleri arasında anlamlı fark izlenmiş (sırasıyla $\%-24 \pm 7$, -27 ± 7 , $p<0.05$). GRS değerleri arasında da anlamlı fark izlenmiş (sırasıyla -27 ± 9 , 24 ± 9 , $p<0.05$). GAS değerleri 2 boyutlu olarak ölçülmemiş, 3 boyutlu ölçümlerde $\%-39 \pm 8$ olarak izlenmiş. Mevcut değerler çalışmamız ile benzer görülmemiştir. Barbero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (10), 2 boyutlu ekokardiyografik strain ölçümü ile KMR T2* karşılaştırılmış. Ortalama GLS değeri $\%-20.4$ olarak görülmüş. KMR T2*'a göre GLS değerinde anlamlı farklılık saptanmamış. Ancak literatüre dayanarak $\%-19$ ve $\%-17.5$ olarak iki GLS kesme değeri belirlenmiş. GLS $\%-17.5$ olarak alındığında %50 sensitivite, %96 spesifite ile anormal KMR T2* değeri saptanabilmiş (AUC 0.846, $p=0.011$). Çalışmamızda GLS kesme değeri $\%-18.5$ olarak alındığında daha yüksek sensitivite değeri ile kardiyak etkilenme tahmin edilmiştir. Çalışmada GLS kesme değerine göre EF karşılaştırılmış ve kardiyak etkilenmesi olan bireylerde EF'de anlamlı olarak düşüklük saptanmış. Çalışmamızda GLS kesme değerlerine göre EF karşılaştırılmış ancak anlamlı düşüklük saptanmamıştır. Strain ölçümleri ile EF etkilenimi olmadan subklinik sistolik disfonksiyon amaçlandığı göz önüne alındığında çalışmamız bu açıdan faydalı olarak değerlendirilmiştir. Pizzino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (133), 2 boyutlu ekokardiyografik strain ölçümleri ile KMR T2* ölçümleri karşılaştırılmış. Çalışmamızda olduğu gibi KMR T2* <20 ms olanlarda GLS anlamlı olarak daha düşük saptanmış; GRS, GCS ile KMR T2* arasında anlamlı korelasyon izlenmemiş. KMR T2* etkilenimini tahmin etmek için GLS kesme değeri $\%-19.5$ olarak belirlenmiştir (sensitivite %83, spesifite %77). Abtahi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (134), yine GLS ile KMR T2* ilişkisi incelenmiş. KMR T2* <20 ms olanlarda GLS anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, kardiyak etkilenimi tahmin etmek için GLS kesme değeri $\%-19.5$ olarak belirlenmiş (sensitivite %82, spesifite %86).

Agha ve arkadaşlarının yaptığı 3 boyutlu ekokardiyografi çalışmasında (135), KMR T2* <20 ms olan bireylerde EF anlamlı olarak azalmış olarak görülmüş (EF, $\%62.5 \pm 6$ vs $\%67.2 \pm 5.2$, $p=0.004$). Çalışmamızda ise KMR T2*'a göre EF'de etkilenme saptanmamıştır. (Ortalama EF $\%62.2 \pm 4.7$) Yine aynı çalışmada sol ventrikül EDV, ESV'de çalışmamızda olduğu gibi KMR T2*'a göre fark saptanmamıştır. Solmaz ve arkadaşlarının yaptığı 3 boyutlu ekokardiyografik

çalışmada (136), KMR T2* <20 ms olan bireylerde EF anlamlı olarak azalmış olarak görülmüş. Ancak çalışmamızdaki gibi EDV, ESV'de KMR T2*'a göre farklılık saptanmamıştır. Muraru ve arkadaşlarının yaptığı 3 boyutlu ekokardiyografi kapsamlı analizinde (116), normal bireylerin EDV ortalaması 106 ± 25 ml, ESV ortalaması 39 ± 11 ml, SV ortalaması 68 ± 15 ml olarak görülmüş. LV mass indeks 76 ± 9 g/m², LV sferisite indeksi 0.35 ± 0.07 olarak görülmüştür. Çalışmamızda kardiyak volümler ile mass indeks benzer olarak saptanmış ancak sferisite indeksi çalışmamızda daha yüksek izlenmiştir.

Sferisite indeksi, sol ventrikül geometrisini değerlendirmek için kullanılır; kısa aksının uzun aksına oranıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan bireylerde daha yüksek değerler ventrikülde küreselleşmeyi gösterir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (116). El Razaky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (130), sol ventrikülde küreselleşme tariflenmiş, ancak sayısal değer verilmemiştir. Agha ve arkadaşlarının 3 boyutlu ekokardiyografi ile yaptığı çalışmada (135), KMR T2* <20 ms olan BTM hastalarında SI 0.42 ± 0.04 , KMR T2* <20 ms olanlarda ise 0.31 ± 0.02 olarak saptanmış ($p < 0.001$). KMR T2* etkilenimini tahmin etmek için gerekli SI kesme değeri olarak >0.34 belirlenmiş (AUC 1.000, $p < 0.001$, spesifite %100, sensitivite %100). Çalışmamızda ise KMR T2*'a göre SI'da fark saptanmamıştır, ancak ortalama değer SI $0.44 (\pm 0.09)$ olarak görülmüştür. Çalışmamıza göre BTM hastalarında ventriküler geometri bozulmuş, sol ventrikülde küreselleşme saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda KMR T2* ile kardiyak etkilenimi gösterilmiş hastalarda 2 boyutlu ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. 4 boyutlu ekokardiyografi ile elde edilen GLS değeri ile EF etkilenimi olmadan kardiyak etkilenim saptanabilmiştir. Talasemi hastalarının kardiyak etkilenim değerlendirilmesinde altın standart olan KMR T2* ile GLS karşılaştırılmış. Anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca 4 boyutlu ekokardiyografik olarak talasemi hastalarında kardiyak volümler ve geometri tanımlanmıştır. Talasemi hastalarında 3 ve 4 boyutlu ekokardiyografik inceleme çalışmaları henüz sık olarak yapılmamıştır. Çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda az sayıda hasta olması, kardiyak etkilenimi olan hasta sayısının az olması, ferritin değeri 2500 ng/ml üstünde olan az hasta olması çalışmamızın temel kısıtlılıklarındandır. Daha fazla hasta ile yapılacak 3 ve 4 boyutlu ekokardiyografik

incelemeler gerekmektedir. Böylece gelecekte BTM hastalarında ekokardiyografik incelemeler KMR T2* ile eşdeğer, erken kardiyak tutulumu saptayabilir olarak değerlendirilip kullanılmaya başlanacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) BTM hastalarında bazal 4 boyutlu ekokardiyografik ölçümlerde EF %62.2 (± 4.7), ESV 42.3 (± 13.3) ml, EDV 111.93 (± 25.3) ml, SV 69.2 (± 14.11) ml, CO 5.23 (± 1.11) l/dk, SI 0.44 (± 0.09), mass indeks 78.4 (± 7.6) g/m², GLS %-19.07 (± 2.41), GCS %-16.57 (± 3.14), GAS %-29.11 (± 4.08), GRS %39.91 (± 7.11) olarak görülmüştür.

2) Ferritin kesme değeri olarak 1000 ng/ml alındığında, ferritini yüksek hastalarda düşük olanlara göre 2 boyutlu ekokardiyografik parametrelerden LVDSK'da anlamlı olarak artma saptanmıştır. Yine ferritini yüksek olan grupta lateral e' düşük olanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ancak 2 grup arasında diyastolik disfonksiyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

3) Ferritin kesme değeri olarak 1000 ng/ml alındığında, ferritini yüksek hastalarda düşük olanlara göre 4 boyutlu ekokardiyografik parametrelerden SV ve GLS anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. EF'de azalma olmadan, GLS'de anlamlı fark olması 4 boyutlu ekokardiyografi ile strain ölçümünün subklinik sistolik disfonksiyon saptanması açısından önemli olduğunu göstermektedir.

4) KMR T2* <20 ms olan ve kardiyak demir birikimi mevcut olan hastalarda, KMR T2* >20 ms olan hastalara göre 2 boyutlu ekokardiyografik parametrelerden lateral e' anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ayrıca KMR T2* <20 ms olan hastalarda diyastolik disfonksiyon anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. KMR T2* <20 ms olan ve diyastolik disfonksiyonu olan 6 hastadan 5'inde grade 3 diyastolik disfonksiyon saptanmıştır.

5) KMR T2* <20 ms olan ve kardiyak demir birikimi mevcut olan hastalarda, KMR T2* >20 ms olan hastalara göre 4 boyutlu ekokardiyografik parametrelerden GLS anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. EF'de azalma olmadan GLS'de anlamlı fark olması, 4 boyutlu ekokardiyografi ile strain ölçümünün subklinik sistolik disfonksiyon saptanması açısından önemli olduğunu göstermektedir.

6) GLS ile KMR T2* etkilenim tahimini açısından yapılan ROC analizinde AUC 0.845 olarak saptanmıştır. GLS kesme değeri %-18.5 olarak alındığında sensitivite %91.7, spesifite %1.9 olarak anormal KMR T2* değeri saptanabilir olarak hesaplanmıştır (pozitif prediktif değeri %55, negatif prediktif değeri %95.8). GLS kesme değeri %-17.5 olarak alındığında sensitivite %75, spesifite %84.4 olarak

anormal KMR T2* değeri saptanabilir olarak hesaplanmıştır (pozitif prediktif değeri % 64.3, negatif prediktif değeri % 90). Ölçülen diğer strain analizlerinde KMR T2*'a göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

7) SI ortalama 0.44 (± 0.09) olarak saptanmıştır. Talasemi hastalarında sol ventrikül şekli daha küresel olarak değerlendirilmiştir. Kardiyak volümler ve mass indeks normale yakın olarak görölmüştür.

8) BTM hastalarında, 3 ve 4 boyutlu ekokardiyografik ölçümler kardiyak etkilenimi erken dönemde tahmin edebilir. Çok sayıda hasta ile daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği Beta Talasemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2011
2. Kattamis, A., Forni, G. L., Aydinok, Y., & Viprakasit, V. (2020). Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *European journal of haematology*, 105(6), 692–703.
3. Forget BG. Thalassemia syndromes. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2000. p.485.
4. Cappellini, M. D., Cohen, A., Porter, J., Taher, A., & Viprakasit, V. (Eds.). (2014). *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*. (3rd ed.). Thalassaemia International Federation.
5. Aydinok, Y., Kattamis, A., & Viprakasit, V. (2014). Current approach to iron chelation in children. *British journal of haematology*, 165(6), 745–755.
6. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. . Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187-1193.
7. Taher, A. T., & Saliba, A. N. (2017). Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2017(1), 265–271.
8. Chen R, Zhu M, Sahn DJ, Ashraf M. Non-Invasive Evaluation of Heart Function with Four-Dimensional Echocardiography. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154996.
9. Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4(2):179–190. 10.1161/CIRCIMAGING.110.959817
10. Barbero, U., Fornari, F., Gagliardi, M., Fava, A., Giorgi, M., Alunni, G., Gaglioti, C. M., Piga, A., Ferrero, G. B., & Longo, F. (2021). Myocardial longitudinal strain as the first herald of cardiac impairment in very early iron overload state: an echocardiography and biosusceptometry study on beta-thalassemia patients. *American journal of cardiovascular disease*, 11(5), 555–563.
11. Cappelline MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TOT) 3rd Edition. 2014.
12. Hardison RC, Chui DHK, Giardine B, Riemer C, Patrinos GP, Anagnou N, et al. HbVar. A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat* 2002;19(3):225-33.
13. Muncie, H. L., Jr, & Campbell, J. (2009). Alpha and beta thalassemia. *American family physician*, 80(4), 339–344.
14. Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Nandakumar SK, Muus C, Ulirsch JC, et al. Transcriptional States and Chromatin Accessibility Underlying Human Erythropoiesis. *CellRep* 2019 11;27(11):3228-40.e7.
15. Polliack, A., Yataganas, X., & Rachmilewitz, E. A. (1974). Ultrastructure of the inclusion bodies and nuclear abnormalities in beta-thalassemic erythroblasts. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 232(0), 261–282.

16. Origa R. (2017). β -Thalassemia. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 19(6), 609–619.
17. Cao, A., & Galanello, R. (2010). Beta-thalassemia. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 12(2), 61–76.
18. Fucharoen, S., & Viprakasit, V. (2009). Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 26–34.
19. Tadmouri, G. O., & Başak, A. N. (2001). Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin*, 25(2), 227–239.
20. Aksoy M, Dinçol G, Erdem S. Survey on Hb variants, beta-thalassemia, G6PD deficiency and hain haptoglobin types in Turkish people living in Manavgat, Serik, Boztepe (Antalya). *Human Heredity* 1980;30:3.
21. Arcasoy A. Canatan D. Dünyada ve Türkiye’deTalasemi ve Hemoglobinopatiler. 2002:13-7
22. Tadmouri, G. O., & Başak, A. N. (2001). Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin*, 25(2), 227–239.
23. Schwartz E, Benz EJ Jr. Thalassemia syndromes. In: Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood, 6th ed, Miller DR, Baehner RL (Eds), CV Mosby, St. Louis 1989. p.428.
24. Run D, Rachmilewitz E. Beta thalassemia. *NEJM* 2005 : 353: 1135
25. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AR, et al. Cardiovascular function and treatment in beta thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013, 128:281
26. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005, 118:957
27. Shah, F. T., Sayani, F., Trompeter, S., Drasar, E., & Piga, A. (2019). Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. *Blood reviews*, 37, 100588.
28. Cazzola, M., Borgna-Pignatti, C., Locatelli, F., Ponchio, L., Beguin, Y., & De Stefano, P. (1997). A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*, 37(2), 135–140.
29. Hoffbrand, A. V., Taher, A., & Cappellini, M. D. (2012). How I treat transfusional iron overload. *Blood*, 120(18), 3657–3669.
30. Taher, A. T., Musallam, K. M., Karimi, M., El-Beshlawy, A., Belhoul, K., Daar, S., Saned, M., Cesaretti, C., & Cappellini, M. D. (2010). Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 8(10), 2152–2158.
31. Taher, A. T., Musallam, K. M., Cappellini, M. D., & Weatherall, D. J. (2011). Optimal management of β thalassaemia intermedia. *British journal of haematology*, 152(5), 512–523.

32. Angelucci E. (2018). Complication free survival long-term after hemopoietic cell transplantation in thalassemia. *Haematologica*, 103(7), 1094–1096.
33. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:23-40
34. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. . Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-977.
35. Saliba AN, Musallam KM, Cappellini MD, et al. . Serum ferritin values between 300 and 800 ng/mL in nontransfusion-dependent thalassemia: A probability curve to guide clinical decision making when MRI is unavailable. *Am J Hematol*. 2017;92(3):E35-E37.
36. Krittayaphong R, Viprakasit V, Saiviroonporn P, Wangworatrakul W, Wood JC. Serum ferritin in the diagnosis of cardiac and liver iron overload in thalassaemia patients real-world practice: a multicentre study [published online ahead of print 23 May 2017]. *Br J Haematol*. doi:10.1111/bjh.14776.
37. Angelucci, E., Barosi, G., Camaschella, C., Cappellini, M. D., Cazzola, M., Galanello, R., Marchetti, M., Piga, A., & Tura, S. (2008). Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*, 93(5), 741–752.
38. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. 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(4):971-977.
39. Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ; Myocardial Iron in Thalassemia (MINT) Investigators. International survey of T2* cardiovascular magnetic resonance in β -thalassemia major. *Haematologica*. 2013;98(9):1368-1374.
40. Majd, Z., Haghpanah, S., Ajami, G. H., Matin, S., Namazi, H., Bardestani, M., & Karimi, M. (2015). Serum Ferritin Levels Correlation With Heart and Liver MRI and LIC in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia. *Iranian Red Crescent medical journal*, 17(4), e24959.
41. Hoffbrand, A. V., Taher, A., & Cappellini, M. D. (2012). How I treat transfusional iron overload. *Blood*, 120(18), 3657–3669.
42. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994; 331(9):574-578
43. Taher A, Al Jefri A, Elalfy MS. et al. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with beta thalassemia: results from the ESCALATOR Trial. *Acta Haematol*. 2010;123(4):220-225.
44. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am J Hematol*. 2008;83(5):398-402.
45. Hoffbrand, A. V., Cohen, A., & Hershko, C. (2003). Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood*, 102(1), 17–24.

46. Tanner, M. A., Galanello, R., Dessi, C., Smith, G. C., Westwood, M. A., Agus, A., Roughton, M., Assomull, R., Nair, S. V., Walker, J. M., & Pennell, D. J. (2007). A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, *115*(14), 1876–1884.
47. Maggio, A., Vitrano, A., Capra, M., Cuccia, L., Gagliardotto, F., Filosa, A., Romeo, M. A., Magnano, C., Caruso, V., Argento, C., Gerardi, C., Campisi, S., Violi, P., Malizia, R., Cianciulli, P., Rizzo, M., D'Ascola, D. G., Quota, A., Prossomariti, L., Fidone, C., ... Gluud, C. (2009). Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *British journal of haematology*, *145*(2), 245–254.
48. Saliba, A. N., El Rassi, F., & Taher, A. T. (2016). Clinical monitoring and management of complications related to chelation therapy in patients with β -thalassemia. *Expert review of hematology*, *9*(2), 151–168.
49. De Sanctis, V., Eleftheriou, A., Malaventura, C., & Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia (2004). Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatric endocrinology reviews : PER*, *2 Suppl 2*, 249–255.
50. Toumba, M., Sergis, A., Kanaris, C., & Skordis, N. (2007). Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, *5*(2), 642–648.
51. De Sanctis, V., Soliman, A., & Mohamed, Y. (2013). Reproductive health in young male adults with chronic diseases in childhood. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, *10*(3), 284–296.
52. Atkin S.L., Hipkin L.J., Landolt A.M., Jeffreys R.V., Foy P.M., White M.C. Effect of cell density on hormonal secretion from human pituitary adenomas in vitro. *Horm Res.* 1998;49(5):203–209.
53. Belhoul K., Bakir M., Saned M.-S., Kadhim A.A., Musallam K., Taher A. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. *Ann Hematol.* 2012;91(7):1107–1114.
54. Srisukh, S., Ongphiphadhanakul, B., & Bunnag, P. (2016). Hypogonadism in thalassemia major patients. *Journal of clinical & translational endocrinology*, *5*, 42–45.
55. Noetzli L.J., Panigrahy A., Mittelman S.D., Hyderi A., Dongelyan A., Coates T.D. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol.* 2012;87(2):167–171.
56. Farmaki K., Tzoumari I., Pappa C., Chouliaras G., Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2010;148(3):466–475.
57. Martin, A., & Thompson, A. A. (2013). Thalassemias. *Pediatric clinics of North America*, *60*(6), 1383–1391.

58. La Rosa, C., De Sanctis, V., Mangiagli, A., Mancuso, M., Guardabasso, V., Galati, M. C., & Caruso-Nicoletti, M. (2005). Growth hormone secretion in adult patients with thalassaemia. *Clinical endocrinology*, 62(6), 667–671.
59. Low, L.C.K., Postel-Vinay, M.C., Kwan, E.Y. & Cheung, P.T. (1998) Serum growth hormone (GH) binding protein, IGF-1 and IGFBP-3 in patients with beta-thalassaemia major and the effect of GH treatment. *Clinical Endocrinology*, 48, 641–646.
60. De Sanctis, V., Soliman, A. T., Canatan, D., Yassin, M. A., Daar, S., Elsedfy, H., Di Maio, S., Raiola, G., Corrons, J. V., & Kattamis, C. (2019). Thyroid Disorders in Homozygous β -Thalassemia: Current Knowledge, Emerging Issues and Open Problems. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 11(1), e2019029.
61. Klein, I., & Ojamaa, K. (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The New England journal of medicine*, 344(7), 501–509.
62. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, et al., al Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara center. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2(Suppl 2):285–291.
63. De Sanctis, V., Soliman, A. T., Elsedfy, H., Pepe, A., Kattamis, C., El Kholy, M., & Yassin, M. (2016). Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassaemia Major: An Update. *Expert review of hematology*, 9(4), 401–408.
64. Albaker WI, Yousef AA, Khamis AH, et al. The continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with beta-thalassemia major. *Saudi J Med Med Sci*. 2013;1:88–93.
65. Mooy JM, Grootenhuis PA, De Vries H, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: The Hoorn study. *Diabetologia*. 1996;39:298–305.
66. Bas M, Gumruk F, Gonc N, et al. Biochemical markers of glucose metabolism may be used to estimate the degree and progression of iron overload in the liver and pancreas of patients with β -thalassaemia major. *Ann Hematol*. 2015;94:1099–1104.
67. Chern, J. P., & Lin, K. H. (2002). Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassaemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 24(4), 291–293.
68. Sleem, G. A., Al-Zakwani, I. S., & Almuslahi, M. (2007). Hypoparathyroidism in adult patients with Beta-thalassaemia major. *Sultan Qaboos University medical journal*, 7(3), 215–218.
69. Toumba, M., & Skordis, N. (2010). Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview. *Journal of osteoporosis*, 2010, 537673.
70. Voskaridou, E., & Terpos, E. (2004). New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *British journal of haematology*, 127(2), 127–139.

71. Skordis, N., Efstathiou, E., Kyriakou, A., & Toumba, M. (2008). Hormonal dysregulation and bones in thalassaemia--an overview. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 6 Suppl 1, 107–115.
72. Olivieri, N. F., Koren, G., Harris, J., Khattak, S., Freedman, M. H., Templeton, D. M., Bailey, J. D., & Reilly, B. J. (1992). Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *The American journal of pediatric hematology/oncology*, 14(1), 48–56.
73. Shamshirsaz, A. A., Bekheirnia, M. R., Kamgar, M., Pakbaz, Z., Tabatabaie, S. M., Bouzari, N., Pourzahedgilani, N., Azarkeivan, A., Hashemi, S. R., Moosavi, F., Alebouyeh, M., Vosough, P., Kimiagar, M., Shamshirsaz, A. A., Moradi, M., Habibzadeh, M. R., Nobakhthaghghi, N., & Larijani, B. (2007). Bone mineral density in Iranian adolescents and young adults with beta-thalassemia major. *Pediatric hematology and oncology*, 24(7), 469–479.
74. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, Evangelou EA, Liparaki M, Dimitriou P. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches. *Clinical Endocrinology*. 1995;42(3):279–287.
75. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematologica*. 1995;93(1):20–24.
76. Skordis N, Ioannou YS, Kyriakou A, et al. Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patients with thalassaemia major. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2008;6(supplement 1):144–148.
77. El Kholly M. Adrenal disorders. In: The Ludhiana Booklet. Growth and endocrine complications in thalassaemia. EndoThal 2013. Press: Ludhiana, 2013.
78. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, et al. The pituitary-adrenal axis in adult thalassaemic patients. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:43–48.
79. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-93.
80. Vamvakas E, Bajchman MA. Transfusion related mortality: the ongoing risk of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113:3406-17.
81. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology* 2005;10:S208-14.
82. Bloch EM, Vermeulen M, Murphy E. Blood Transfusion Safety in Africa: A Literature Review of Infectious Disease and Organizational Challenges. *Transfus Med Rev* 2012;26:164-180.
83. Singh H, Pradhan M, Singh RL et al. High frequency of hepatitis B virus infection in patients with betathalassemia receiving multiple transfusions. *Vox Sang* 2003;84:292-99.
84. Lindholm PF, Annen K, Ramsey G. Approaches to Minimize Infection Risk in Blood Banking and Transfusion Practice. *Infectious Disorders - Drug Targets* 2011;11:45-56.

85. Ampel HM, Van Wyck DM, Aguirre ML, et al. Resistance to infection in murine beta-thalassemia. *Infect Immun* 1989;57: 1011–7.
86. Cantinieaux B, Hariga C, Ferster A, et al. Neutrophil dysfunctions in thalassemia major : the role of cell iron overload. *Eur J Haematol* 1987;39:28–34.
87. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: post splenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:105-21.
88. Gordeuk V, Mukiibi J, Hasstedt SJ, et al. Iron overload in Africa. Interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 1992;326:95-100.
89. Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, et al. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol* 2012;91:1451-8.
90. Triantos C, Kourakli A, Kalafateli M, et al. Hepatitis C in patients with beta-thalassemia major. A single-centre experience. *Ann Hematol* 2013;92:739-46.
91. Li CK, Chik KW, Lam CW, et al. Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. *Arch Dis Child* 2002;86:344-7.
92. Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, et al. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol* 2013;12:142-6.
93. Wood JC, Mo A, Gera A, et al. Quantitative computed tomography assessment of transfusional iron overload. *Br J Haematol* 2011;153:780-5.
94. Moukhadder, H. M., Halawi, R., Cappellini, M. D., & Taher, A. T. (2017). Hepatocellular carcinoma as an emerging morbidity in the thalassemia syndromes: A comprehensive review. *Cancer*, 123(5), 751–758.
95. Finianos, A., Matar, C. F., & Taher, A. (2018). Hepatocellular Carcinoma in β -Thalassemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 4070.
96. Maakaron, J. E., Cappellini, M. D., Graziadei, G., Ayache, J. B., & Taher, A. T. (2013). Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Annals of hepatology*, 12(1), 142–146.
97. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood* 2010;116:2875-83.
98. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. *New Engl J Med* 2000;343:327-31.
99. Wood, J. C., Tyszka, J. M., Carson, S., Nelson, M. D., & Coates, T. D. (2004). Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood*, 103(5), 1934–1936.
100. Westwood MA, Anderson LJ, Tanner MA, Pennell DJ. The relationship between myocardial iron deposition and left ventricular dysfunction in thalassemia using cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2005;7:46–47.

101. Parkes, J. G., Olivieri, N. F., & Templeton, D. M. (1997). Characterization of Fe²⁺ and Fe³⁺ transport by iron-loaded cardiac myocytes. *Toxicology*, *117*(2-3), 141–151.
102. Parkes, J. G., Hussain, R. A., Olivieri, N. F., & Templeton, D. M. (1993). Effects of iron loading on uptake, speciation, and chelation of iron in cultured myocardial cells. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, *122*(1), 36–47.
103. Wood, J. C., Enriquez, C., Ghugre, N., Otto-Duessel, M., Aguilar, M., Nelson, M. D., Moats, R., & Coates, T. D. (2005). Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1054*, 386–395.
104. Iancu, T. C., Shiloh, H., Link, G., Bauminger, E. R., Pinson, A., & Hershko, C. (1987). Ultrastructural pathology of iron-loaded rat myocardial cells in culture. *British journal of experimental pathology*, *68*(1), 53–65.
105. Link, G., Pinson, A., & Hershko, C. (1993). Iron loading of cultured cardiac myocytes modifies sarcolemmal structure and increases lysosomal fragility. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, *121*(1), 127–134.
106. Lekawanvijit, S., & Chattipakorn, N. (2009). Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *The Canadian journal of cardiology*, *25*(4), 213–218.
107. Kremastinos, D. T., Tsetsos, G. A., Tsiapras, D. P., Karavolias, G. K., Ladis, V. A., & Kattamis, C. A. (2001). Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *The American journal of medicine*, *111*(5), 349–354.
108. Pennell, D.J., J.E. Udelson, A.E. Arai, et al., on behalf of the American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. 2013. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* *128*: 281– 308
109. Auger, D., & Pennell, D. J. (2016). Cardiac complications in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1368*(1), 56–64.
110. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;*127*:348-55.
111. Vlahos AP, Koutsouka FP, Papamichael ND, et al. Determinants of pulmonary hypertension in patients with Beta-thalassemia major and normal ventricular function. *Acta Haematol* 2012;*128*:124-9.
112. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2017;*19*(3):307-13.
113. Cetin S, Gunduz A, Sababli Cetin A, Gurdal A, Cagan Sumerkan M, Sezai Yildiz S, et al. Evaluation of Subtle Left Ventricular Systolic Dysfunction by Longitudinal Systolic Strain in Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Acta Cardiol Sin*. 2018;*34*(4):321-7.

114. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: Significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of left ventricular dysfunction. J Am CollCardiol* 2000; 35(5):1237–1244.
115. Yingchoncharoen, T., Agarwal, S., Popović, Z. B., & Marwick, T. H. (2013). Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 26(2), 185–191.
116. Muraru, D., Badano, L. P., Peluso, D., Dal Bianco, L., Casablanca, S., Kocabay, G., Zoppellaro, G., & Iliceto, S. (2013). Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 26(6), 618–628.
117. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:417–26.
118. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314.
119. Silvilairat, S., Charoenkwan, P., Saekho, S., Tantiworawit, A., & Srichairatanakool, S. (2020). Early detection of ventricular dysfunction by tissue Doppler echocardiography related to cardiac iron overload in patients with thalassemia. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*.
120. Hu, K., Liu, D., Herrmann, S., Niemann, M., Gaudron, P. D., Voelker, W., Ertl, G., Bijnens, B., & Weidemann, F. (2013). Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 14(3), 205–212.
121. Kossaify A. (2015). Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the "Right Way" to Explore the Forgotten Chamber. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 9, 65–75.
122. Wood J. C. (2015). Estimating tissue iron burden: current status and future prospects. *British journal of haematology*, 170(1), 15–28.
123. Nanjegowda, C. K., Kamath, S. P., Kamath, P., Shah, T. D., Kulkarni, V., Lashkari, H. P., & Baliga, B. S. (2019). Comparison of diastolic function in children with transfusion dependent beta thalassemia major by tissue and conventional doppler imaging indices and its correlation with serum ferritin levels. *The Turkish journal of pediatrics*, 61(2), 250–256.

124. Bosi, G., Crepaz, R., Gamberini, M. R., Fortini, M., Scarcia, S., Bonsante, E., Pitscheider, W., & Vaccari, M. (2003). Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart (British Cardiac Society)*, 89(7), 762–766.
125. Turedi-Yildirim A, Oymak Y, Yaman Y, et al. Examination of echocardiographic parameters for the early diagnosis of cardiac dysfunction in beta thalassemia major patients. *Med Sci Discov* 2014; 1: 35-43.
126. Chen, M. R., Ko, H. S., Chao, T. F., Liu, H. C., Kuo, J. Y., Bulwer, B. E., Yeh, H. I., & Hung, C. L. (2015). Relation of myocardial systolic mechanics to serum ferritin level as a prognosticator in thalassemia patients undergoing repeated transfusion. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 32(1), 79–88.
127. Bilge, A. K., Altinkaya, E., Ozben, B., Pekun, F., Adalet, K., & Yavuz, S. (2010). Early detection of left ventricular dysfunction with strain imaging in thalassemia patients. *Clinical cardiology*, 33(7), E29–E34.
128. Nadar, S. K., Daar, S., Abdelmottaleb, W. A., Shaikh, M. M., Al Mahrouqi, H., Al-Raiisi, M., Hassan, M., Al Rawahi, B., & Al Rahbi, S. (2021). Abnormal diastolic function and Global longitudinal strain in patients with Thalassemia Major on long term chelation therapy. *The international journal of cardiovascular imaging*, 37(2), 643–649.
129. Agha, H. M., Beshlawy, A., Hamdy, M., Sobeih, A., El Zahrae, F., Abd El Satar, I. A., AbdelMassih, A., Said, F., Abd El Aziz, O., El Tagui, M., & Pennell, D. J. (2015). Early detection of right ventricular diastolic dysfunction by pulsed tissue Doppler echocardiography in iron loaded beta thalassemia patients. *Pediatric cardiology*, 36(3), 468–474.
130. El Razaky, O. A., El-Shanshory, M. R., El-Shehaby, W. A., Hables, N. M., Elshamia, A. M., Fayed, A. M., El-Kholy, A. E., & El-Dosoky, E. A. (2019). Left Ventricular Regional Function in Children with Beta Thalassemia with No Cardiac Manifestations (Four-Dimensional Echocardiographic Study). *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 35(4), 750–757.
131. Li, S. J., Hwang, Y. Y., Ha, S. Y., Chan, G. C., Mok, A. S., Wong, S. J., & Cheung, Y. F. (2016). Role of Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Quantification of Myocardial Iron Overload in Patients with Beta-Thalassemia Major. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 33(9), 1361–1367.
132. Altman, M., Bergerot, C., Aussoleil, A., Davidsen, E. S., Sibellas, F., Ovize, M., Bonnefoy-Cudraz, E., Thibault, H., & Derumeaux, G. (2014). Assessment of left ventricular systolic function by deformation imaging derived from speckle tracking: a comparison between 2D and 3D echo modalities. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 15(3), 316–323.
133. Pizzino, F., Meloni, A., Terrizzi, A., Casini, T., Spasiano, A., Cosmi, C., Allò, M., Zito, C., Carerj, S., Aquaro, G. D., Di Bella, G., & Pepe, A. (2018). Detection of myocardial iron overload by two-dimensional speckle tracking in patients with beta-

thalassaemia major: a combined echocardiographic and T2* segmental CMR study. *The international journal of cardiovascular imaging*, 34(2), 263–271.

134. Abtahi, F., Abdi, A., Jamshidi, S., Karimi, M., Babaei-Beigi, M. A., & Attar, A. (2019). Global longitudinal strain as an Indicator of cardiac Iron overload in thalassemia patients. *Cardiovascular ultrasound*, 17(1), 24.

135. Agha, H. M., AbdelMassih, A. F., AbdelRahman, M. Y., Milanesi, O., Castaldi, B., Geranio, G., Putti, M. C., Kharabish, A., Esmail, R., El-Kamah, G., Hamdy, M., El-Baz, H., Behairy, N., Hanna, C., El-Tagy, H., Mishriky, M. A., Mamdouh, M., Antonazzo, L., & Ramadan, T. (2018). Can myocardial remodeling be a useful surrogate predictor of myocardial iron load? A 3D echocardiographic multicentric study.

136. Solmaz, H., Cabuk, A. K., Altin, Z., Albudak Ozcan, E., & Ozdogan, O. (2021). Left ventricular systolic dyssynchrony index and endothelial dysfunction parameters as subclinical predictors of cardiovascular involvement in patients with beta-thalassemia major. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 38(6), 825–833.