




Transfüzyon bağımlı talasemi olgularında karaciğer demirini öngörmeye serum ferritin düzeyi mi, T2 sekanslı manyetik rezonans görüntüleme mi daha etkin?

Is serum ferritin level or T2-sequence magnetic resonance imaging more effective in predicting liver iron in transfusion-dependent thalassemia cases?


Fatma Yıldırım¹ 

Ayça Koca Yozgat² 

Hayriye Tatlı Doğan³ 

Nesrin Turhan⁴ 

Hüsniye Neşe Yaralı⁵ 

Namık Yaşar Özbek² 

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında aşırı demir yüklenmesi, sürekli şelasyon tedavisi ve demir düzeyi izlemine gerektiren bir durumdur. Serum ferritin düzeyinin tayini, demir yükünü takip etmek için basit bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, karaciğer demir düzeyi tayininde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlerin daha kesin olduğunu vurgulamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Talasemide demir yükünün anlaşılmasına katkıda bulunmak amacıyla, kök hücre transfüzyonuna hazırlık amacıyla karaciğer biyopsisi yapılan 14 transfüzyon bağımlı talasemi hastasının karaciğer demir düzeyi sonuçlarını karaciğer T2 MRG ve serum ferritin sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Serum ferritin değeri ortalaması 2488,43±1520,18 mg/L idi. T2*MRG sonuçlarına göre karaciğer demir yükü değerlendirildiğinde sekiz hastada hafif düzey, beş hastada orta düzey, bir hastada ileri düzey demir birikimi saptandı. Modifiye Scheuer sınıflamasına göre biyopsilerde demir düzeyi iki hastada derece 1; yedi hastada derece 2; üç hastada derece 3 ve iki hastada derece 4 olarak değerlendirildi. Ferritin düzeyi arttıkça karaciğer demir biyopsi skoru da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0,544$ ve $p=0,044$). Karaciğer T2 MRG düzeyi ile karaciğer demir biyopsi skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon mevcuttu ($r=-0,724$ ve $p=0,003$). Karaciğer biyopsi demir skoruna göre demir düzeyini ayırt etmede ferritin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,096$); T2*MRG ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC=0,967; 95% CI: 0,880-1,000 ve $p=0,005$).

Sonuç: Çalışmamızda serum ferritin ve T2 MRG sonuçlarının karaciğer biyopsisi demir düzeyi ile korele olduğunu saptadık. Ancak ferritin düzeyinin karaciğer biyopsisi demir düzeyini göstermede sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu, T2 MRG ise sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğunu saptadık.

Anahtar Sözcükler: Talasemi major, karaciğer demir düzeyi, serum ferritin, T2 manyetik rezonans görüntüleme.

Sorumlu yazar: Fatma Yıldırım

Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: fatma_unal@hotmail.com

Başvuru tarihi: 11.11.2021

Kabul tarihi: 07.02.2022

ABSTRACT

Aim: Iron overload in transfusion-dependent thalassemia patients is a condition that requires continuous chelation therapy and monitoring. Determination of serum ferritin level is considered a simple method to monitor body iron load; however, it highlights that other methods of liver iron level determination, such as magnetic resonance imaging (MRI), are more precise.

Materials and Methods: In order to contribute to understanding of liver iron load in thalassemia, liver iron level results of 14 transfusion-dependent thalassemia patients who underwent liver biopsy in preparation for stem cell transfusion were compared with liver T2 MRI and serum ferritin results.

Results: The mean serum Ferritin value was 2488.43 ± 1520.18 mg/L. When liver iron load was evaluated according to T2*MRI results, mild iron accumulation was found in eight patients, moderate level in five patients, and advanced iron accumulation in a patient. According to the modified Scheuer classification, iron level in biopsies was grade 1 in two patients; grade 2 in seven patients; It was grade 3 in three patients and grade 4 in two patients. As the ferritin level increased, the liver iron biopsy score also increased statistically significantly ($r=0.544$ and $p=0.044$). There was a statistically significant and inverse correlation between liver T2*MRI level and liver iron biopsy score ($r=-0.724$ and $p=0.003$). Ferritin level was not found statistically significant in differentiating iron level according to liver biopsy iron score ($p=0.096$). The area under the ROC curve for T2*MRI measurements was statistically significant ($AUC=0.967$; 95% CI: 0.880-1,000 and $p=0.005$).

Conclusion: In our study, we found that serum ferritin and T2 MRI results were correlated with liver biopsy iron levels. However, we found that the sensitivity and specificity of ferritin level in liver biopsy to show iron level was low, and the sensitivity and specificity of T2 MRI was high.

Keywords: Thalassemia major, liver iron level, serum ferritin, T2 magnetic resonance imaging.

GİRİŞ

Transfüzyon bağımlı talasemi, (Talasemi majör) erken yaşta başlanan şelat tedavileri sonrası ölümcül bir hastalıktan kronik bir hastalığa dönüşmüştür. Erken yıllarda kardiyak nedenlerden dolayı talasemi majör hastalarının yaklaşık %50'si genç yaşta kaybedilirken (1); miyokardiyal siderozisin değerlendirilmesi ile birlikte kardiyak fonksiyonların takibi sonrası, talasemi majör hastalarının yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi önemli ölçüde iyileşmiştir (2). Talasemi majör hastalarının tedavisinde kardiyak ölümler büyük bir sorun olarak devam etse de, artan yaşam beklentisi sonucunda demir kaynaklı karaciğer toksisitesi nedeniyle artan sayıda ölüm de gözlenmektedir (3). Son dönemlerde, CORDELIA gibi çalışmalar, talasemi majör hastalarında, karaciğer ve kalbin aşırı demir yükü değerlendirmesinde birbirinden ayrı ve bağımsız parametreler olmadığını da göstermiştir (4).

Serum ferritin düzeyi, primer hemokromatozisli hastalarda demir yükünü takip etmek için yaygın olarak kullanılan basit bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Serum ferritini ekonomik ve demir düzeyini belirlemek için en pratik test olmasına rağmen, toplam vücut demirinin en iyi belirteci değildir (5). Enfeksiyon, inflamasyon ve karaciğer hastalığı varlığında serum ferritini yükselir. Bu nedenle, talasemi majör hastalarında ferritin

düzeyinin demir yükünü göstermede yeterli olmadığı, karaciğerde doğrudan demir ölçümü ve T2 sekanslı manyetik rezonans görüntüleme (T2*MRG) gibi diğer yöntemlerin daha kesin olduğunu vurgulanmaktadır (5).

Özellikle son yıllarda karaciğer demir yükü prevalansında bir artış saptanmaktadır. Bu artışın sebebi, ilk yıllarda miyokardiyal demir yüküne odaklanması nedeniyle karaciğer demir yükünün ihmal edilmesi ve yeterli şelasyonun yapılmaması ile açıklanmaktadır (6). Bu yaklaşım sonucunda ise, kardiyak mortalitenin artık önde gelen faktör olmadığı ve karaciğer komplikasyonlarının insidansının arttığı bildirilmektedir (7).

Ayrıca son yıllarda hematopoietik kök hücre nakli transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının tedavisinde bir dönüm noktası oluşturarak, hastalara yaşam boyu süren bir hastalıktan kür elde etme şansı sunmuştur (8). Çalışmamızda 2019 yılından itibaren hastanemizde talasemi majör tanısı ile takip edilen ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu planlanan hastalarda yapılan karaciğer biyopsilerinde talasemili hastaların ferritin düzeyi, T2*MRG demir düzeyi ve karaciğer biyopsilerinde saptanan demir yükü ve fibrozis derecesini karşılaştırmayı, böylece daha az invaziv bir şekilde hastalarda karaciğer demir yükünü öngörüp öngöremeyeceğimizi değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Transfüzyon bağımlı talasemi olgularında karaciğerde izlenen demir yükünün anlaşılmasına katkı sağlamak amacıyla hastanemizde takibi yapılan ve karaciğer tru-cut biyopsisi olan 14 talasemi majör hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların hepsine hematopoietik kök hücre nakli planlanmış ve Pesaro risk sınıflaması hesaplanabilmesi için karaciğer tru-cut biyopsisi yapılmıştı (9). Karaciğer tru-cut biyopsi materyali öncelikle hematoksilin-eozin boyalı preparat ile değerlendirildi. Demir yükünü değerlendirmek için Prusya mavisi histokimyasal boyama yöntemi; fibrozis derecesini belirlemek için Masson Trikrom histokimyasal boyama yöntemi kullanıldı. Karaciğer biyopsisinde demir yükü Modifiye Scheuer (10) derecelendirme sistemine göre, fibrozis derecelendirmesi Modifiye İshak (11) derecelendirme sistemine göre gastrointestinal sistem konusunda deneyimli tek bir patoloj tarafından değerlendirildi. Tüm hastaların Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonları için serolojik taramaları yapılmış olup, hiçbirisinde pozitif bir serolojik test saptanmamıştır.

Hastalarda kardiyak ve karaciğer T2*MRG 1.5 tesla MRI Signa HDxt tarayıcı (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) ile yapıldı. Miyokardiyal T2*MRG'yi değerlendirmek için tek bir kısa eksenli orta ventriküler kesit alındı. Miyokard T2*MRG >20 milisaniye (ms) normal olarak alındı. 10 ile 20 ms arasındaki T2*MRG hafif-orta ve 10 ms>T2*MRG ağır kardiyak demir yükü olarak kabul edildi. Karaciğer T2*MRG'yi ölçmek için karaciğerden tek bir enine kesit alındı. Talasemi modülü (Cardiovasküler Imaging Solution, London, UK) ile analiz yapıldı. Karaciğer T2*MRG>6.3 ms normal kabul edildi. 2,7-6,3 ms arası ve 1.4-2.7 ms arası sırasıyla hafif ve orta olarak kabul edildi. T2*MRG değeri <1.4 ms olan olgular ise ağır hepatik demir yüklenmesi olarak kabul edildi.

Ayrıca karaciğer biyopsisi yapıldığı gün ölçümü yapılan serum ferritin düzeyleri hastane bilgi sisteminden kaydedildi.

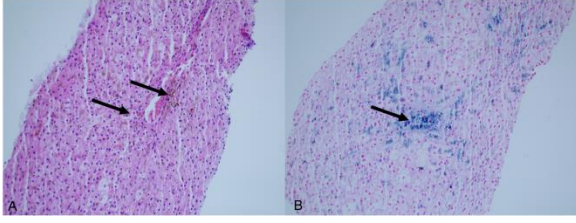
İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, US) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) biçiminde ifade edilirken, kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkların önemliliği ise Mann Whitney U

testi ile incelendi. Kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirildi. Yaş, ferritin ve MRG ölçümleri ile biyopsi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak incelendi. Karaciğer biyopsi skoru 1-2 olan grup ile 3-4 olan grubu ayırt etmede ferritin ve MRG ölçümlerinin belirleyici olup olmadığı ROC analizi ile araştırıldı. ROC eğrisi altında kalan alanların önemli bulunması durumunda Jouden indeks kullanılarak duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimuma ulaştığı değer en iyi kesim noktası olarak belirlendi. Ardından en iyi kesim noktalarındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile tanısal doğruluk oranları tespit edildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın dokuz tanesi kadın, beş tanesi erkekti. Ortalama yaşları $11,1\pm 6,2$ (Dağılım:4-30) olarak hesaplandı. Hastaların sadece bir tanesi 18 yaş üstüydü, ancak takipleri çocuk hematoloji kliniği tarafından yapılmakta olduğu için çalışmaya dahil edildi. Serum ferritin değeri ortalaması $2488,43\pm 1520,18$ (Dağılım: 364-4773 $\mu\text{g/L}$) idi. Tüm hastalar demir şelasyonu tedavisi almaktaydı. MRG sonuçlarına göre 14 hastanın 12'sinde kardiyak demir yükü normal olarak ölçüldü. Sadece bir hastada ileri düzey kardiyak demir birikimi saptandı. Bir hastada ise kardiyak MRG bulguları yeterli olmadığı için değerlendirme dışı bırakıldı (Tablo-1). T2*MRG sonuçlarına göre karaciğer demir yükü değerlendirildiğinde sekiz hastada hafif düzey, beş hastada orta düzey, bir hastada ileri düzey demir birikimi saptandı. Modifiye Scheuer sınıflamasına göre biyopsilerde demir düzeyi iki hastada derece 1, yedi hastada derece 2, üç hastada derece 3 ve iki hastada derece 4 olarak değerlendirildi (Şekil-1). Modifiye İshak skorlamasına göre karaciğer biyopsilerinin fibrozis dereceleri üç hastada derece 0, beş hastada derece 1, üç hastada derece 2, iki hastada derece 3 ve bir hastada derece 4 olarak saptanmıştır (Tablo-1).

Yaş ve kalp T2*MRG ölçümleri ile karaciğer demir biyopsi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0,05$). Ferritin düzeyi arttıkça karaciğer demir biyopsi skoru da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0,544$ ve $p=0,044$). Karaciğer T2*MRG düzeyi ile karaciğer demir biyopsi skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon mevcuttu ($r=-0,724$ ve $p=0,003$).



Şekil-1. Karaciğer biyopsi materyali kesitinde santral ven çevresinde daha yoğun olmak üzere hepatositler içerisinde kahverengi, kaba granüler pigment birikimi (A: H&E 20X); Histokimyasal olarak Prusya Mavisini özel boyasında mavi renkli pigment şeklinde izlenen demir birikimi görülmektedir (B: Prusya Mavisini 20X).

Yaş, ferritin ve MRG ölçümleri ile fibrozis skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon görülmedi ($p>0,05$) (Tablo-2).

Karaciğer demir biyopsi skorları yönünden olgular Skor 1-2 ve Skor 3-4 olarak ikiye ayrılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Buna göre karaciğer demir biyopsi skoru 1-2 olan grup ile 3-4 olan grup arasında sırasıyla; yaş, cinsiyet, ferritin ve kalp T2*MRG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Buna

karşın karaciğer demir biyopsi skoru 1-2 olan gruba göre 3-4 olan grubun karaciğer T2*MRG düzeyi istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0,004$) (Şekil-1). Öte yandan karaciğer demir biyopsi skoru 1-2 olan gruba göre 3-4 olan grupta orta ileri derecede karaciğer T2*MRG bulgusu olanların oranı daha yüksek olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,091$) (Tablo-3).

Karaciğer biyopsi demir skoruna göre olguları ayırt etmede ferritin ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,096$). Buna karşın eğri altında kalan alanın %95 güven aralığı 0.50 değerini içermediği için Jouden indeks kullanılarak ferritine ilişkin optimal kesim noktası arayışına girildiğinde en iyi kesim noktasının 1481,5 olduğu görüldü. Bu noktada ferritin duyarlılığı %100, seçiciliği %55,6 olup pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %55,6 ve %100 idi. Tanısal doğruluk oranı ise %71,2 olarak saptandı (Tablo-4). Ancak, söz konusu kesim noktasının karaciğer biyopsi demir skoru 1-2 olan grup ile 3-4 olan grubu ayırt etmede yeterli olmadığı görülmüştür ($p=0,086$).

Tablo-1. Olguların demografik ve klinik özellikleri.

	n=14
Yaş (yıl)	11,1±6,2
Yaş aralığı (yıl)	5-30
Cinsiyet	
Erkek	5 (%35,7)
Kadın	9 (%64,3)
Ferritin	2488,43±1520,18
Ferritin düzeyi	
0-1000	3 (%21,4)
1001-2000	3 (%21,4)
2001-3000	2 (%14,3)
3001-4000	2 (%14,3)
>4000	4 (%28,6)
Karaciğer T2*MRG (msn)	5,05±2,56
Karaciğer T2*MRG sınıflama	
Hafif	8 (%57,1)
Orta	5 (%35,7)
İleri	1 (%7,1)
Kalp T2*MRG (msn)	37,27±16,38
İleri derece Kalp T2*MRG	1 (%7,1)
Karaciğer biyopsisi demir derecesi	
1	2 (%14,3)
2	7 (%50,0)
3	3 (%21,4)
4	2 (%14,3)
Karaciğer biyopsisi fibrozis derecesi	
0	3 (%21,4)
1	5 (%35,7)
2	3 (%21,4)
3	2 (%14,3)
4	1 (%7,1)

Tablo-2. Yaş, ferritin ve MRG ölçümleri ile karaciğer biyopsisi demir ve fibrozis dereceleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

Yaş		
Korelasyon katsayısı	-0,117	-0,162
p-değeri †	0,955	0,580
Ferritin		
Korelasyon katsayısı	0,544	0,209
p-değeri †	0,044	0,473
Kc T2*MRG		
Korelasyon katsayısı	-0,724	-0,034
p-değeri †	0,003	0,908
Kalp T2*MRG		
Korelasyon katsayısı	0,102	0,091
p-değeri †	0,740	0,767

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Tablo-3. Karaciğer biyopsisi demir skoruna göre olguların demografik ve klinik özellikleri.

	Skor 1-2 (n=9)	Skor 3-4 (n=5)	p-değeri
Yaş (yıl)	12 (5-30)	10 (7-12)	0,699†
Cinsiyet			0,266‡
Erkek	2 (%22,2)	3 (%60,0)	
Kadın	7 (%77,8)	2 (%40,0)	
Ferritin	2015,44±1511,51	3339,80±1237,66	0,122¶
Kc T2*MRG (msn)	6,38±2,05	2,66±1,34	0,004¶
Kc T2*MRG sınıflama			0,091‡
Hafif	7 (%77,8)	1 (%20,0)	
Orta-ileri	2 (%22,2)	4 (%80,0)	
Kalp T2*MRG (msn)	34,37±8,40	41,90±25,26	0,550¶

† Mann Whitney U testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¶ Student's t testi.

Tablo-4. Karaciğer biyopsisi demir skoruna göre olguları ayırt etmede ferritin ve MRG ölçümlerine ait ROC analizi sonuçları ve tanısal performans göstergeleri.

Eğri altında kalan alan	0,778	0,967	0,650
%95 Güven Aralığı	0,527-1,000	0,880-1,000	0,260-1,000
p-değeri	0,096	0,005	0,380
En iyi kesim noktası	-	<3,05	-
Duyarlılık	-	%80,0	-
Seçicilik	-	%100,0	-
Pozitif tahmini değer	-	%100,0	-
Negatif tahmini değer	-	%90,0	-
Doğruluk	-	%92,9	-

Karaciğer biyopsi demir skoruna göre olguları ayırt etmede karaciğer T2*MRG ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC=0,967; 95% CI: 0,880-1,000 ve p=0,005). Karaciğer demir skoru 1-2 olan grup ile 3-4 olan grubu ayırt etmede karaciğer T2*MRG ölçümlerine ait en iyi kesim noktası 3,05 olarak tespit edildi. Karaciğer T2*MRG'nin bu noktadaki duyarlılığı %80, seçiciliği %100 olup pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %100 ve %90 idi. Tanısal doğruluk oranı ise %92,9 olarak saptandı (Tablo-4).

Karaciğer biyopsi demir skoruna göre olguları ayırt etmede kalp T2*MRG ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,380).

TARTIŞMA

Talasemi majorlu olgularda prognoz, yeni şelatör ajanların kullanımı ve artan kan güvenliği önlemleri ile birlikte oldukça iyi seyretmektedir. Klinik olarak uygun olgularda hematopoetik kök hücre transplantasyonu hastalıkta kür elde etme olasılığını ortaya çıkarmıştır. Olgularda klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce noninvaziv yöntemler ile organ demir yükünün öngörülüp tedavi şemasının organ demir yüküne göre belirlenmesi talasemi majorlu olguların sağ kalımını dramatik olarak artırmıştır (12). 2003 yılından itibaren karaciğer ve kalp MRG talasemi major hastalarının yıllık takip planlarına alındıktan sonra kardiyak ölümlerde keskin bir şekilde düşüş gözlenmiştir (13).

Talasemi majör olgularında hemoglobin değerinin 9 gr/dL'nin altına düşmeyecek sıklıkta transfüzyon yapılması gerekmektedir (14). Ancak bu sıklıkta yapılan kan transfüzyonları kalp ve karaciğer başta olmak üzere organlarda demir birikimlerine neden olabilmektedir. Bu nedenle düzenli ve etkin bir şelasyon tedavisi yanı sıra organların demir birikimi açısından takibi önemlidir. Organlarda demir aşırı birikimi gerçekleştikten sonra depolanan demirin uzaklaştırılması yavaş ve yetersiz olmaktadır. Metabolizma içerisinde aşırı demir yükü, hücrelerin lipid membranlarına, organellerine ve DNA'ya zarar veren, hatta hücre ölümüne ve fibroze neden olan zararlı serbest radikallerin üretilmesinde oldukça reaktif rol almaktadır (15). Bu nedenle talasemi majör olgularında toplam vücut demir durumunun etkin bir şekilde izlenmesi esastır. Vücut demir yükünü takip için

kullanılan parametrelerden bir tanesi serum ferritindir. Hastalarda serum ferritini düzenli aralıklarla takip etmek vücut demir yükünün eğilimini gösterecektir. Son dönemlerde, T2*MRG'nin kalp ve karaciğer demir yükünü noninvaziv ve serum ferritininin daha hassas bir şekilde gösterdiği araştırmalarda ortaya konmuştur (16, 17). Vücut demir yükünü en doğru gösteren parametre ise karaciğer demir yüküdür.

Çalışmamızda serum ferritin düzeyi arttıkça karaciğer demir biyopsi skorunun da istatistiksel olarak anlamlı artışı (r=0,544 ve p=0,044) ve karaciğer T2*MRG düzeyinin milisaniye olarak uzadıkça karaciğer demir biyopsi skorunun istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdiğini saptadık (r=-0,724 ve p=0,003). Ancak karaciğer biyopsisinde demir yükünü öngörmeye serum ferritin düzeyinin yeterli olmadığını, T2*MRG yönteminin ise istatistiksel olarak daha spesifik ve sensitif olduğunu gösterdik (p=0,086, p<0,005, sırasıyla). Perifanis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum ferritin düzeyi ve karaciğer T2 MRG sonuçlarının korele olduklarını bulmuşlardır (p=0.0001) (18). Ayrıca yaşları 8-40 arasında değişen 20 Kıbrıs kökenli transfüzyon bağımlı talasemi olgusunda yapılan çalışmada serum ferritin düzeyi ile karaciğer T2*MRG arasında bir korelasyon saptanmıştır (r - 0.63, p<0,005) (19). Çalışmamızda ise ferritin düzeyinin karaciğer biyopsisi demir düzeyini göstermede güvenilir olmadığını göstermiş olduk. Bilindiği üzere ferritin akut faz reaktanı olması nedeniyle farklı patolojiler sonucunda da serumda yükselebilmekte ve demir yükünü öngörmeye yanıltıcı sonuçlara neden olabilmektedir. Ancak serum ferritini birçok hastanede kolay ulaşılabilir olması nedeniyle transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının takibinde halen önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle olguların takipleri sırasında serum ferritin düzeyi 1500 mg/L olan olgularda karaciğer demir yükü açısından en az bir kere T2*MRG yapılması önerilmektedir (20). Bu nedenle transfüzyon bağımlı talasemi olgularında ayda bir kez serum ferritini takibi ve yılda bir kez de T2*MRG ile kalp ve karaciğer demir yükünün takibi önerilmektedir.

Son yıllarda karaciğer demir yükünü öngörmek için karaciğer biyopsisi son derece nadir durumlarda yapılmaktadır. Karaciğer biyopsisi gibi invaziv bir işlem yerine, serum ferritin düzeyi gibi daha az invaziv ve MRG gibi noninvaziv

yöntemler kalp, karaciğer, pankreas, hipofiz bezi ve diğer organlardaki demir birikimini öngörmek için kullanılmaya başlanmıştır. Bu yüzden karaciğer biyopsisi yapılmış olgulara ulaşmak güçleşmiştir. Çalışmamızın da en önemli kısıtlayıcısı az hasta sayısına sahip olmasıdır. Ayrıca hasta sayımızın az olması hasta grubumuzu erişkin ve çocuk olarak iki ayrı kategoride değerlendirmemizi de engellemiştir.

Sonuç olarak; serum ferritin düzeyi her ne kadar birçok hastanede kolaylıkla uygulanabilir bir yöntem olsa da, çalışmamızda karaciğer demir yükünü öngörmeye yeterli olmadığı saptanmıştır. MRG görüntülemenin ise karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilir güvenilir bir yöntem olduğu çalışmamızda da görülmüştür.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirirler.

Kaynaklar

1. Telfer P, Coen PG, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, Pavlides N, Psiloinis M, Simamonian K, Skordos G, Sitarou M, Angastiniotis M. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica*. 2006; 91: 1187-92.
2. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:42.
3. 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.
4. Aydinok Y, Porter JB, Piga A, Elalfy M, El-Beshlawy A, Kilingç Y, Viprakasit V, Yesilipek A, Habr D, Quebe-Fehling E, Pennell DJ. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol*. 2015 Sep; 95 (3): 244-53.
5. Mazza P, Giua R, De Marco S, Bonetti MG, Amurri B, Masi C, Lazzari G, Rizzo C, Cervellera M, Peluso A, et al. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*. 1995 Sep-Oct; 80 (5): 398-404. PMID: 8566878.
6. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, Marchetti M, Piga A, Tura S. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*. 2008; 93: 741- 52.
7. Paschos P, Vlachaki E, Pasvanti C, Sinakos E, Kalpaka A, Klonizakis P, Perifanis V.. Safety and efficacy of combination therapy with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treating patients with chronic hepatitis C and beta-thalassaemia major: a Greek single-center experience. *Acta Haematol*. 2011; 126: 231-3.
8. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Apr; 32 (2): 317-28.
9. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in thal- assemia. The experience of Pesaro. *Ann New York Acad Sci* 1998;850:270–5.
10. Turlin B, Deugnier Y. Evaluation and interpretation of iron in the liver. *Semin Diagn Pathol*. 1998 Nov; 15 (4): 237-45. PMID: 9845425.
11. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun; 22 (6): 696-9.
12. Dessì C, Leoni G, Moi P, Danjou F, Follesa I, Foschini ML, Morittu M, Zappu A, Defraia E, Bina P, Cunico A, Civolani A, Podda RA, Origa R. Thalassemia major between liver and heart: Where we are now. *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Jun; 55 (1): 82-8.
13. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, Hoffman TM, Kiernan MS, Lerakis S, Piga A, Porter JB, Walker JM, Wood J; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128: 281-308.
14. Capellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent Thalassaemia, Published by Thalasasemia International Federation, 2014.

15. Brittenham GM. The red cell cycle. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW, editors. *Iron Metabolism in Health and Disease*. London: Saunders; 1994.
16. Kolnagou A, Natsiopoulos K, Kleanthous M, Ioannou A, Kontoghiorghes GJ. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreas, splenic and total body iron load in thalassemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2*. *Toxicol Mech Methods*. 2013; 23: 48–56.
17. Eghbali A, Taherhamadi H, Shahbazi M, Bagheri B, Ebrahimi L. Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major b-thalassemia. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 4: 17–21.
18. Perifanis V, Christoforides A, Vlachaki E, Tsatra I, Spanos G, Athanassiou-Metaxa M. Comparison of effects of different long-term iron-chelation regimens on myocardial and hepatic iron concentrations assessed with T2* magnetic resonance imaging in patients with b-thalassemia major. *Int J Hematol*. 2007; 86: 385–9.
19. Kolnagou A, Natsiopoulos K, Kleanthous M, Ioannou A, Kontoghiorghes GJ. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreas, splenic and total body iron load in thalassemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2*. *Toxicol Mech Methods*. 2013; 23: 48–56.
20. Chuansumrit A, Laothamathat J, Sirachainan N, Sungkarat W, Wongwerawattanakoon P, Kumkrua P. Correlation between liver iron concentration determined by magnetic resonance imaging and serum ferritin in adolescents with thalassaemia disease. *Paediatr Int Child Health*. 2016 Aug; 36 (3): 203-8.