

Talasemi Majör Hastalarında MRG ile Kardiyak Demir Yükü Ölçümü, Demir Yükünün Kardiyak Fonksiyonlara Etkisinin Değerlendirilmesi ve Doku Doppleri ile Karşılaştırılması*

Tevfik GÜZELBEY**, Bengi GÜRSES***, Aysegül SARSILMAZ****, Ebru KARASU*****,
Olca ÖZVEREN*****, Yusuf Sinan AYDIN*****

Öz

Amaç: Talasemi majör (TM) hastalarında, düzenli kan transfüzyonları nedeniyle demir birikimi görülmektedir. TM hastalarında morbidite ve mortalitenin en sık nedeni artan demir birikimine bağlı gelişen kardiyak komplikasyonlardır. Kardiyak demir birikimi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğru bir şekilde ölçülebilmektedir. Ancak 3 Tesla (3T) MRG ile gerçekleştirilmiş yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, kardiyak demir birikimini 3T MRG cihazında T2* relaksasyon tekniği ile ölçmek ve kardiyak T2* değerleri ile karaciğer T2* değerlerinin, serum ferritin seviyesinin, ekokardiyografi ve kardiyak MRG (KMRG)'de sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için ölçülen parametrelerin ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: 21 TM hastasına (13 kadın, 8 erkek; ortalama yaş 29,3±7,6) ve 11 sağlıklı gönüllüye (5 kadın, 6 erkek; ortalama yaş 32,4±5,9) kardiyoloji departmanı tarafından transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. TTE'den sonra bir hafta içerisinde kardiyak ve karaciğer demir yükünü değerlendirmek için 3T MRG cihazında 16 ekolu T2* gradiyent Turbo Field Echo (TFE) sekansı kullanıldı. Kardiyak fonksiyonları

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 04.10.2023 & **Kabul / Accepted:** 05.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1362022>

* Bu çalışma Tevfik GÜZELBEY'in Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda 2014 yılında kabul edilen Prof. Dr. Bengi GÜRSES danışmanlığında hazırladığı "Talasemi Majör Hastalarında MRG İle Kardiyak Demir Yükü Ölçümü, Demir Yükünün Kardiyak Fonksiyonlara Etkisinin Değerlendirilmesi ve Doku Doppleri ile Karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden türetilmiştir.

** Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

E-posta: dr.guzelbey@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0001-5330-169X](https://orcid.org/0000-0001-5330-169X)

*** Prof. Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta: bgurses@kuh.ku.edu.tr
[ORCID https://orcid.org/0000-0002-2482-3445](https://orcid.org/0000-0002-2482-3445)

**** Uzm. Dr., Yeditepe Üniversite Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

E-posta: aysegulsar@hotmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0003-3517-4433](https://orcid.org/0000-0003-3517-4433)

***** Yeditepe Üniversite Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta: ebruumutkarasu@gmail.com
[ORCID https://orcid.org/0009-0001-2987-8111](https://orcid.org/0009-0001-2987-8111)

***** Prof. Dr., Yeditepe Üniversite Hastanesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

E-posta: olca.ozveren@yeditepe.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0003-0436-8964](https://orcid.org/0000-0003-0436-8964)

***** Uzm. Dr., Siyami Ersek EAH, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye. E-posta: drysinanaydin@hotmail.com
[ORCID https://orcid.org/0000-0002-0347-8849](https://orcid.org/0000-0002-0347-8849)

ETİK BİLDİRİM: Çalışma öncesinde Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun düzenlenen çalışmanın etik onayı Yeditepe Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden alınmıştır (Karar numarası: 409, Tarih: 22/04/2014).

değerlendirmek amacı ile 2D-Balanced (steady-state free precession)-TFE sekansı ile kısa aks sine görüntüler alındı.

Bulgular: 21 TM hastasının 6'sında kardiyak T2* değeri 12 msn altında ölçüldü. Kardiyak demir birikimi olan ve olmayan TM hastalarında karaciğer T2* değeri, serum ferritin düzeyi, TTE ve MRG'de sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca kardiyak T2* değeri ile ölçülen diğer tüm parametreler arasında anlamlı korelasyon ilişkisi bulunmadı ($p>0,05$). Serum ferritin düzeyi ile karaciğer T2* değeri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0,663$). TTE'de sistolik veya diyastolik disfonksiyon lehine bulgu bulunmadı.

Sonuç: Kardiyak demir yükünü öngörmeye TTE ve KMRG'de ölçülen parametrelerin, serum ferritin düzeyinin ve karaciğer T2* değerinin yeri bulunmamaktadır. TM hastalarının kardiyak demir birikimi ve birikime yönelik şelasyon tedavisi takibinde kardiyak T2* değeri kullanılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Talasemi majör, manyetik rezonans görüntüleme, demir aşırı yükü.

Measurement of Cardiac Iron Load with MRI in Thalassemia Major Patients, Evaluation of the Effect of Iron Load on Cardiac Functions, and Comparison with Tissue Doppler

Abstract

Aim: Thalassemia major (TM) patients typically suffer from iron overload due to regular blood transfusions, with cardiac complications representing the primary causes of morbidity and mortality in TM. Magnetic resonance imaging (MRI) has gained prominence in the quantitative assessment of myocardial iron overload. However, the quantification of cardiac iron using 3 Tesla MRI has not been thoroughly explored in existing literature. This study aims to quantify cardiac iron load using 3T MRI, employing the T2* relaxation technique, and to investigate the association between cardiac T2* values and liver T2* values, serum ferritin levels, as well as systolic and diastolic functions assessed by echocardiography (ECHO) and MRI.

Method: Transthoracic echocardiography (TTE) was performed on 21 TM patients (13 females, 8 males; mean age 29.3±7.6) and 11 healthy volunteers (5 females, 6 males; mean age 32.4±5.9) by the cardiology department. Within one week following the TTE, a 16-echo T2* gradient Turbo Field Echo (TFE) sequence was used in a 3T MRI device to assess cardiac and liver iron load. Short-axis cine images were obtained using a 2D-Balanced (steady-state free precession)-TFE sequence for the evaluation of cardiac functions.

Results: Of the 21 TM patients, 6 showed cardiac T2* values below 12 ms. No significant difference was observed between TM patients with and without cardiac iron accumulation in terms of liver T2* values, serum ferritin levels, and parameters used to evaluate systolic and diastolic functions in TTE and MRI ($p>0,05$). Additionally, no significant correlation was found between cardiac T2* values and all other measured parameters ($p>0,05$). A moderate negative correlation was detected between serum ferritin levels and liver T2* values ($r = -0,663$). No signs favoring systolic or diastolic dysfunction were found in TTE.

Conclusion: The parameters measured in TTE and CMRI, serum ferritin levels, and liver T2* values do not have a role in predicting cardiac iron load. The cardiac T2* value should be used in the monitoring of cardiac iron accumulation and chelation therapy in TM patients.

Keywords: Thalassemia major, magnetic resonance imaging, iron overload.

Giriş

Talasemi majör (TM), beta globülin zincirinin sentez bozukluğuna bağlı oluşan, kronik anemiye neden olan, kalıtsal hematolojik bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtım gösteren talasemiler dünyada en sık görülen tek gen hastalığıdır¹. Yaşamları boyunca düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı duyan TM hastalarında, kan transfüzyonuna bağlı demir birikimi görülmektedir. Biriken demirin toksik etkisine bağlı olarak biriktiği organda disfonksiyon gelişmekte ve endokrin, hepatik ve kardiyak komplikasyonlar meydana gelmektedir². TM hastalarında geliştirilen şelasyon tedavileri ile yaşam süresi uzamıştır. Ancak morbidite ve mortalitenin en sık nedeni hala demir birikimine bağlı kardiyak komplikasyonlardır.

Karaciğer demir birikimi için kullanılan ve doğruluğu karaciğer biyopsileri ile kanıtlanan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), kardiyak demir birikimi için de güvenilir ve tekrarlanabilir bir tetkiktir³. Kardiyak demir birikimi düzeyinin tanısı ve takibi, şelasyon tedavi rejimine karar verilmesi için önem taşımaktadır.

Kardiyak demir birikimine bağlı olarak öncelikle sol ventrikülde diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve doku Doppler ekokardiyografide (DDE) diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için ölçülen parametreler diyastolik disfonksiyonu erken dönemde tanımada yardımcı olmaktadır. Ancak kardiyak demir birikimi yüksek derecede saptanan bazı TM hastalarında, diyastolik fonksiyonun bozulmamış olduğu gösterilmiştir⁴.

Kardiyak MRG (KMRG), sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını non-invaziv olarak değerlendirmede artık altın standart olarak kabul edilmiştir⁵. Ancak diyastolik fonksiyonları değerlendirme ile ilgili hala birçok çalışma yapılmakta ve rutin olarak kullanılan, güncel literatürde kabul edilen bir teknik bulunmamaktadır.

Bu çalışmada; TM hastalarında, 3 Tesla (3T) MRG cihazında kardiyak demir yükünü T2* relaksasyon tekniği ile değerlendirip, kardiyak demir birikimi ile karaciğer demir birikimini, serum ferritin seviyesini, TTE, DDE ve KMRG'de sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için ölçülen parametreleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Bu çalışmaya; talasemi majör tanısıyla takip edilen 2-8 haftada bir düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan 18 yaş üstü 21 hasta alındı. Hastalara Mayıs 2014

ve Ekim 2014 tarihleri arasında kardiyoloji bölümü tarafından ekokardiyografi işlemi yapıldıktan sonra, bir hafta içerisinde MR tetkiki yapıldı. Çalışmaya katılan 21 hastanın 13'ü kadın, 8'i erkekti. Hastaların yaşları 22-46 yıl (ortalama yaş 29,3 yıl) arasındaydı.

Kontrol grubu; yaş ve cinsiyeti uygun, 18 yaşından büyük, bilinen kronik bir hastalığı bulunmayan 11 sağlıklı kişiden seçildi. Kontrol grubu 5 kadın, 6 erkekten oluşmakta olup yaşları, 22-41 yıl (ortalama yaş 32,4 yıl) arasındaydı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak belirlenen kardiyak aritmi, sistolik disfonksiyon, kardiyak pacemaker, kapalı alan korkusu (klostrofobi), MR ile uyumsuz protez, stent veya cerrahi klip, doğumsal kalp hastalığı açısından hasta ve kontrol grubu tarandı. İki grupta da dışlanma kriterinden birisine rastlanılmadı.

Çalışma Protokolü

Hasta ve kontrol grupta bulunan herkesin yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksleri, nabız sayıları, ferritin düzeyleri ve klinik bilgileri kaydedildi.

Çalışma öncesinde Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun düzenlenen çalışmanın etik onayı Yeditepe Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden alınmıştır (Karar numarası: 409, Tarih: 22/04/2014). Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Tetkiki

Tüm MRG tetkikleri 3T Philips Ingenia (Best, Hollanda) sisteminde yapıldı. Olgular supin pozisyonda, EKG ve respiratuar ped kullanılarak incelendi. Tüm çekimlerde 16 kanallı SENSE Torso koil kullanıldı. Nefes tutulması gereken sekanslarda nefes düzeyinin aynı olması için ekspirasyon sonunda nefes tutturuldu. Ortalama tetkik süresi yaklaşık 45 dakika idi.

Sol ventriküler fonksiyonları değerlendirmek için kısa aks sine 2D-Balanced (steady-state free precession)-Turbo Field Echo (TFE) sekansı kullanıldı. Sol ventrikül apeksinden mitral kapaklara kadar tüm sol ventrikül görüntülenecek şekilde çekim yapıldı.

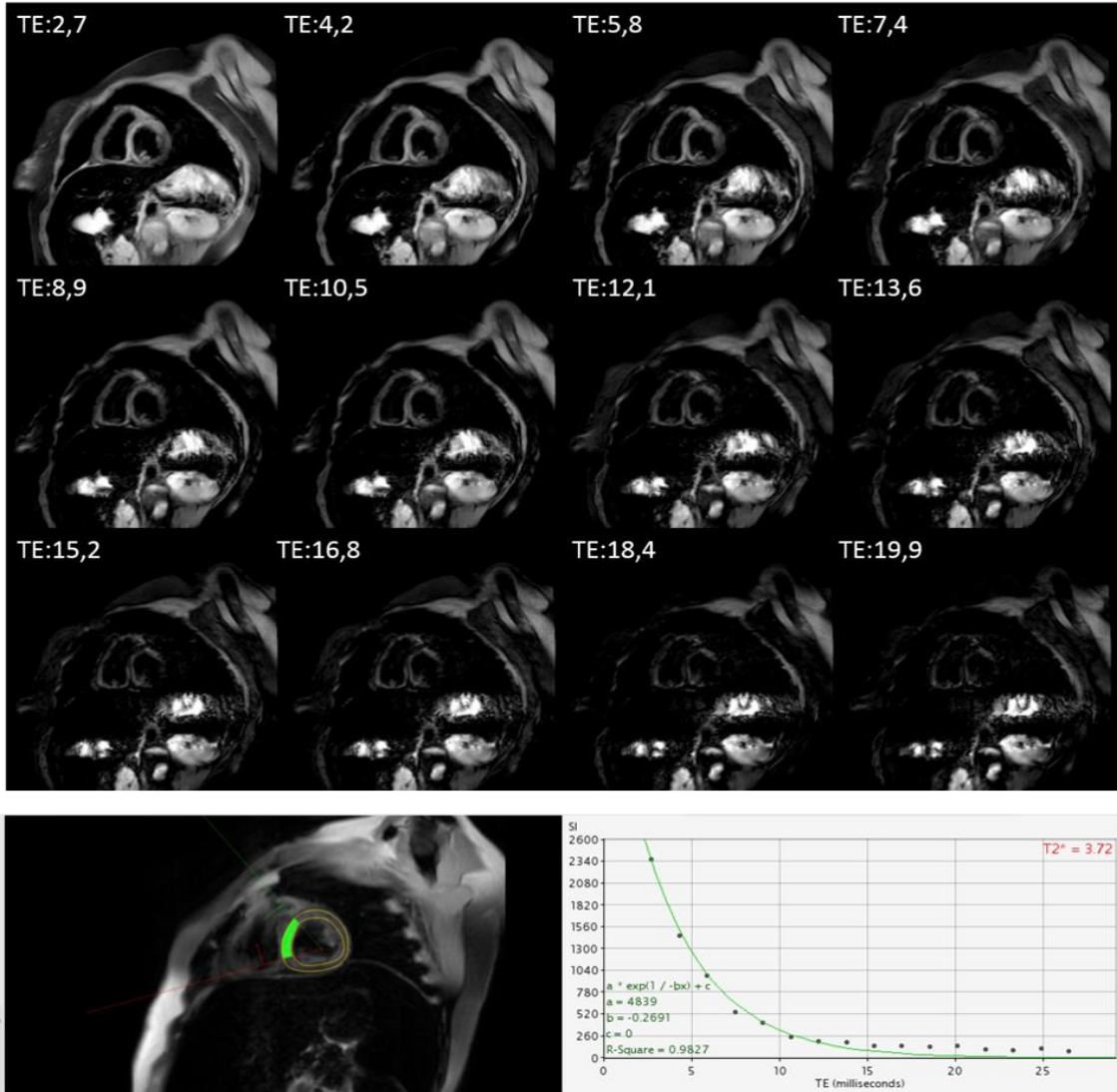
Kardiyak demir birikimini değerlendirmek için tek nefes tutmalı, EKG tetiklemeli, 16 eko zamanlı, "black blood", yağ baskılı gradiyent TFE sekansı kullanıldı. Tek kesit, kısa aksta mid ventriküler hattan geçecek şekilde ayarlandı.

Karaciğer demir birikimini değerlendirmek için karaciğere yönelik 16 eko zamanlı, yağ baskılı, gradiyent TFE sekansı kullanıldı.

Demir Yüklü Ölçümü

Kardiyak ve karaciğer demir yükleri, T_2^* görüntülerden özel bir yazılım (CMR tools, Cardiovascular Imaging Solutions, London, İngiltere) kullanılarak hesaplandı. Kardiyak demir ölçümü için region of interest (ROI) mid ventriküler hatta alınan kesitte endo ve epikardiyumu içine alacak şekilde interventriküler septuma yerleştirildi. Kardiyak T_2^* zamanı 12 ms'nin altındaki değerler kardiyak demir birikimi var olarak kabul edildi⁶ (Şekil 1).

Şekil 1. Kardiyak T_2^* zamanı 12 ms'nin altında ölçülen hastanın T_2^* görüntüleri ve analizi



Karaciğere yönelik alınan T2* sekansında damarlardan olabildiğince uzak bir şekilde sağ lobdan iki, sol lobdan bir tane olmak üzere 3 farklı ROI çizildi. Demir birikimi yüksek olan hastalarda sadece ilk 3 eko zamanında ölçüm yapıldı. Karaciğer T2* zamanı 3,26 msn'nin altındaki, karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) değeri 4 mg/gr'm üstündeki değerler demir birikimi var olarak kabul edildi.

Sol Ventrikül Fonksiyonlarının MRG ile Değerlendirilmesi

Kısa aks sine sol ventrikül görüntüleri iş istasyonunda (Viewforum; Philips Healthcare) radyoloji doktoru tarafından ekokardiyografi sonuçlarından habersiz olarak değerlendirildi. Yazılımın otomatik segmentasyon ile çizdiği endo ve epi myokardiyum konturları tüm fazlarda, her kesitte kontrol edildi. Yazılım yine otomatik olarak bu görüntülerden papiller kasları çıkararak end-sistolik volüm (ESV), end-diyastolik volüm (EDV), ejeksiyon fraksiyonu (EF), stroke volüm (SV), end diyastolik myokardiyum duvarı ve papiller kas kitlesini hesapladı. Ayrıca diyastolik fonksiyonu değerlendirmede kullanılan volümetrik dolun parametreleri olan; pik dolun oranı (peak filling rate-PFR) (ml/msn), erken pik dolun oranı (first peak filling rate-PPFR), E dalgası (ml/sn), erken dolun volümü (first filling volume-FPV) (ml), geç pik dolun oranı (second peak filling rate-SPFR), A dalgası (ml/msn), geç pik dolun volümü (second filling volume-SFV) (ml) değerleri de otomatik olarak sine görüntülerden hesaplandı.

Diyastolik fonksiyonu değerlendirmek amacıyla ayrıca diyastol süresinin %30'una uyan fazda ve end diyastolik ve end sistolik ventrikül hacimleri Okayama ve ark.⁷ tariflediği şekilde mid-papiller kasa uyan kesitte fraksiyonel olarak iş istasyonu yardımı ile hesaplandı. Ayrıca fraksiyonel ölçüm ile global ölçümü karşılaştırmak için diyastol süresinin %30'unda sol ventrikülün total hacmi hesaplandı. Bu değerlerden diyastolik ve sistolik indeks elde edildi.

Ekokardiyografi Tekniği

Ekokardiyografik inceleme 1.5-4.0 MHz transdüser sistemine sahip Vivid 7 ultrason sistemi (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) kullanılarak kardiyoloji doktoru tarafından yapıldı. Tüm bireylerde istirahat halinde sol lateral dekübit pozisyonda 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi (TTE) kayıtları parasternal ve apikal görüntülerden Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartlarına uygun olarak alındı⁸.

Tüm katılımcıların M-modu, B-modu ve pulse ile sürekli dalga Doppler ve doku Doppler kayıtları alınmıştır. Bu ölçümler normal solunum sırasında gerçekleştirilmiş ve görüntüler dijital bir platformda en az üç kardiyak siklus boyunca kaydedilmiştir. Sol

ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden elde edilen ejeksiyon fraksiyonlarının modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanarak ortalama değerler elde edilmiştir.

Standart Doppler akımları için kesintili Doppler örneği apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına paralel bir şekilde ($<20^\circ$) yerleştirilmiş ve mitral akım trasesi elde edilmiştir. Bu traseye dayanarak erken mitral tepe akım hızı (E), geç mitral tepe akım hızı (A), E/A oranı ve E dalgasının deselerasyon zamanı (EDZ) hesaplanmıştır. Deselerasyon zamanı ölçümü için E akım hızının en yüksek değerinden başlayarak azalarak bazal çizgiye ulaştığı noktanın süresi ölçülmüştür. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerlerinden E/A oranı hesaplanmıştır. İzovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ) ölçümü için örnek volümü mitral kapakçık uçlarına hizalı bir şekilde yerleştirdikten sonra transdüser sol ventrikül çıkış yoluna yönlendirilmiş ve aortik akımın sona erdiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arasındaki zaman ölçülmüştür.

Doku Doppler ekokardiyografi (DDE) ise apikal dört boşluk görüntüde mitral anulusun septal ve lateral kenarlarına 5 mm'lik bir doku Doppler örnek hacmi yerleştirilerek gerçekleştirilmiştir. Septal duvarların anulus hizasındaki mitral anuler hız (Ea) ölçülmüş ve sol ventrikül doluş basıncının değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olan transmitral akım E hızının mitral anulus Ea hızına oranı (E/Ea) hesaplanmıştır. Diyastolik disfonksiyon evreleri, konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi bulgularına göre sınıflandırılmıştır. Çalışmada Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu'nun sol ventriküler diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde önerdiği sınıflama kullanılmıştır⁹. Normal ejeksiyon fraksiyonu olan (≥ 60) ve artmış Ea (≥ 8 cm/sn) bulunanlar normal diyastolik fonksiyonu olanlar olarak kabul edildi. Ea < 8 cm/sn, E/A oranı $< 0,8$ ve EDZ > 200 msn olanlar bozulmuş gevşeme fonksiyonu olan grup, Ea < 8 cm/sn, E/A oranı 0,8 ile 1,5 arasında ve EDZ > 160 msn olanlar yalancı normal grup, Ea < 8 cm/sn, E/A oranı > 2 ve EDZ < 160 msn olanlar ise restriktif grup olarak kabul edildi.

İstatiksel Yöntem

Veriler, SPSS 22.0 (Statistical Packages of Social Sciences) yazılımı kullanılarak bilgisayarda analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Açıklayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde

şeklinde sunulmuştur. İki bağımsız grup arasındaki normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için ki-kare testi ve gerektiğinde Fisher kesin olasılık testi kullanılmıştır. İki değişken arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, boy, Beden Kütle İndeksleri (BKİ) ve nabız sayıları Tablo 1’de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet özellikleri, boy, BKİ ve nabız değerleri açısından fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik verileri

	Hasta Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=11)	p değeri
Yaş (yıl)	29,3±7,6 (22-46)	32,4±5,922 (22-41)	$p > 0,05$
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	13/8	5/6	0,255
Boy (cm)	163,9±10,5 (144-188)	169,5±8,1 (158-183)	0,134
BKİ (kg/m ²)	22,5±2,6 (17,8-28,9)	24,3±3,2 (18-29,7)	0,104
Nabız (atım/dakika)	70,5±7,5 (54-87)	68,6±8,3 (58-86)	0,234

Hasta ve kontrol grubu arasında; MRG’de yapılan fonksiyonel ölçümler olan EDV, ESV, SV, FPF, FFV değerlerinin hasta grubunda anlamlı daha yüksek olduğu izlendi. Ayrıca iki grup arasında kardiyak T2*, karaciğer T2* ve LIC değerleri arasında beklenildiği gibi anlamlı fark saptandı. TTE’da ölçülen EF, E, EDZ, E/A, E/Ea değerleri normal gruba göre hasta grubunda anlamlı olarak farklı idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun bazal verileri

	Hasta Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=11)	p değeri
EF (%) (MRG)	57,7±6,5	59,9±4,1	0,321
ED volüm (ml) (MRG)	121,6±24,3	91,2±12,5	<0,001
ES volüm (ml) (MRG)	51,9±14,9	36,7±7,1	<0,001
Strok volüm (ml) (MRG)	69,6±12,8	54,5±7	<0,001
ED duvar ve papiller kas kitlesi (gr) (MRG)	100,4±21,1	91,7±22	0,287
Pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,3±0,09	0,3±0,06	0,069
Erken pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,4±0,1	0,3±0,08	0,016
Erken dolum volümü (ml) (MRG)	58,9±13,6	43,8±7	<0,001
Geç pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,16±0,04	0,18±0,04	0,195
Geç dolum volümü (ml) (MRG)	10,8±3,4	11±3,2	0,887
Diyastolik indeks (%) (MRG)	46±18,6	51,1±17,6	0,460
Fraksiyonel diyastolik indeks (%) (MRG)	39,1±22,5	48,3±17,2	0,197
Fraksiyonel sistolik indeks (%) (MRG)	60,5±7,2	63,8±5,9	0,562
Kardiyak T2* (msn)	19,3±10,3	26±2,4	0,012
Karaciğer T2* (msn)	3,3±3,3	19,7±2,5	<0,001
LIC	8,2±6,2	0,9±0,08	<0,001
EF (%) (eko)	62,9±4,6	67,2±4,6	0,017
E (eko)	1,1±0,2	0,8±0,1	<0,001
A (eko)	0,5±0,1	0,5±0,1	0,585
EDZ(eko)	139,9±35,2	189,8±22,9	<0,001
E/A (eko)	2,1±0,7	1,5±0,4	0,032
IVGZ (eko)	72,9±19	81,6±14,1	0,191
Ea (eko)	11,5±2,3	13±1,7	0,027
E/Ea (eko)	10,1±3,5	6,3±0,5	<0,001

Hasta grubu kardiyak T2* MRG sonuçlarına göre kardiyak demir birikimi olanlar (T2*MRG<12 msn) ve olmayanlar (T2*MRG>12 msn) olarak ikiye ayrıldı. Kardiyak demir birikimi olanlarda, karaciğer demir konsantrasyonunun diğer gruba göre yüksek olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Kardiyak T2*MRG sonucuna göre hastaların bazal verileri

	T2*MRG <12 msn n=6 (%28,6)	T2*MRG >12 msn n=15 (%71,4)	p değeri
Yaş (yıl)	29,5±9,4	29,33±7,2	0,965
Cinsiyet (K/E)	4/2	9/6	0,872
Ferritin (ng/ml)	4156,1±3347,2	1377,9±1203,8	0,099
EF (%) (MRG)	56,3±5,1	58,3±7,1	0,610
ED volüm (ml) (MRG)	121,1±30,7	121,7±22,5	0,961
ES volüm (ml) (MRG)	53,2±15,6	51,4±15,1	0,808
Strok volüm (ml) (MRG)	67,9±16,9	70,3±11,5	0,679
ED duvar ve papiller kas kitlesi (gr) (MRG)	102,3±29,1	99,6±18,1	0,644
Pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,38±0,11	0,39±0,09	0,849
Erken pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,45±0,16	0,48±0,08	0,359
Erken dolum volümü (ml) (MRG)	58,3±17,6	59,2±12,4	0,891
Geç pik dolum oranı (ml/msn) (MRG)	0,13±0,05	0,17±0,04	0,187
Geç dolum volümü (ml) (MRG)	9,6±3	11,2±3,5	0,334
Diyastolik indeks (%) (MRG)	43,7±14,6	46,9±20,4	0,515
Fraksiyonel diyastolik indeks (%) (MRG)	32,4±17,4	41,8±24,2	0,727
Fraksiyonel sistolik indeks (%) (MRG)	59,6±4,9	60,8±8	0,687
Karaciğer T2* (msn)	1,2±0,7	4,1±3,6	0,034
LIC	13,6±6,7	6,1±4,7	0,009
EF (%) (eko)	63,1±2,8	62,8±5,2	0,875
E (eko)	1,2±0,2	1±0,1	0,106
A (eko)	0,58±0,12	0,55±0,16	0,688
EDZ(eko)	157,8±40,4	132,8±31,5	0,785
E/A (eko)	2,2±0,9	2±0,6	0,543
IVGZ (eko)	69,8±22,4	74,1±18,2	0,835
Ea (eko)	11,3±2,9	11,6±2,1	0,774
E/Ea (eko)	12±5,3	9,4±2,4	0,138

Hasta grubu, serum ferritin değerine göre 2500 ng/ml altı ve üstü olarak 2 gruba ayrıldığında; ferritin düzeyi 2500 ng/ml üstü olanlarda kardiyak ve karaciğer demir birikiminin, 2500 ng/ml olanlara göre anlamlı daha fazla olduğu görüldü ($p=0,020$ ve $p<0,001$). Ancak MRG'de ve TTE'de yapılan fonksiyonel değerlendirmede anlamlı farklılık izlenmedi.

Ferritin düzeyi ile kardiyak ve karaciğer T2* ve LIC değerleri arasında ilişki değerlendirildiğinde; LIC ile orta derecede pozitif korelasyon ve karaciğer T2* düzeyleri ile orta derecede negatif korelasyon saptandı. Ancak kardiyak T2* değeri ile korelasyon saptanmadı.

Kardiyak demir birikimi ile karaciğer demir birikimi arasındaki korelasyona bakıldığında ise; karaciğer ve kardiyak demir birikimleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tartışma

TM hastalarında, düzenli kan transfüzyonları nedeniyle demir birikimi görülmekte olup biriken demirin toksik etkisine bağlı olarak biriktiği organda disfonksiyon gelişmekte ve endokrin, hepatik, kardiyak komplikasyonlar meydana gelmektedir². TM hastalarında morbidite ve mortalitenin en sık nedeni artan demir birikimine bağlı gelişen kardiyak komplikasyonlardır. Serum ferritin değeri, vücuttaki demir depolarını dolaylı olarak değerlendirebilir. Ancak ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için; ferritin düzeyi enflamatuvar olaylar ve malignitelerde artabilirken, karaciğer hastalıklarında (hepatit, siroz vb.) ferritin düzeyinde düşüş görülebilmektedir¹⁰. Ancak uygulamasının kolay, ucuz ve güvenilir bir test olması nedeniyle talasemi hastalarında şelasyon tedavisinin etkinliği ve uzun dönemde demir yükünü öngörebilmektedir. T2* MRG vücuttaki demir yükünün tanı ve takibinde altın standart olarak değerlendirilmektedir^{11,12}. Kardiyak demir yükünü MRG ile değerlendirmek yüksek maliyetli olduğu ve sağlık sisteminde tüm hastanelerde ölçüm yapılamadığı için daha ulaşılabilir olan TTE, DDE ile erken kardiyak demir yükünü değerlendirebilmek oldukça önemlidir. Bu amaçla kardiyak demir yükünü T2* relaksasyon tekniği ile değerlendirip, kardiyak demir birikimi ile karaciğer demir birikimini, serum ferritin seviyesini, TTE, DDE ve KMRG'de sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için ölçülen parametreleri karşılaştırılmıştır.

Güncel literatürdeki çalışmaların çoğu 1,5T MRG cihazlarında yapılmıştır. Ancak 3T MRG cihazları, rutin klinik kullanımda giderek daha kabul edilir ve ulaşılabilir olmaya başlamıştır. T2* relaksasyonu ile manyetik alan kuvveti arasında lineer bir ilişki

bulunmaktadır. Bu nedenle 3T cihazlar artan manyetik alan gücüne bağlı 1,5T cihazlara göre hafif demir birikimini saptamada daha sensitiftir. Ancak ağır demir birikimini saptamada 3T cihazlar daha az sensitiftir.

Çalışmada Anderson ve ark.³ bulduğu gibi kardiyak T2* zamanı ile karaciğer T2* zamanı ve LIC değeri arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak kardiyak demir birikimi olan hastaların karaciğer T2* zamanı ortalaması (1,2±0,7 msn), kardiyak demir birikimi olmayanlara göre (4,1±3,6 msn) daha düşük bulunmuş olup aralarında anlamlı fark saptanmıştır. Bununla beraber kardiyak demir birikimi hafif düzeyde bulunan üç hastanın ikisinde karaciğer demir birikimi yüksek seviyede, diğer hastada ise orta düzeyde ölçülmüştür. Ayrıca kardiyak demir birikimi orta düzeyde çıkan hastada, karaciğer demir birikimi hafif düzeyde saptanmıştır. Bu nedenlerden ötürü, karaciğer demir yükünü ölçerek kardiyak demir yükünü öngörmeye çalışmak, bazı hastaların takibinde hatalara neden olacaktır.

Diğer önemli bir konu kardiyak demir birikimi olan hastalardan hangisinde kardiyak yetmezliğin ve aritminin gelişeceği. Talasemi hastalarından sol ventrikül EF'si belirgin düşük olanlarda, MRG'de kardiyak demir birikimi saptanmıştır¹³. Ancak MRG'de kardiyak demir birikimi saptanan hastaların çoğunda EF normal sınırlardadır³. Aynı şekilde güncel literatürde kardiyak T2* ile EF arasında ilişki çok zayıf veya yok olarak bulunmuştur¹³⁻¹⁷. MRG'de aynı demir yüküne sahip hastaların bazılarında daha hızlı kardiyak yetmezliğin gelişmesinin genetik faktörler ve geçirilmiş myokardit gibi hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür¹⁸. Kardiyak yetmezlik riski, 1,5T cihazlarda T2* 10 msn ölçülenlerde 160 kat, 6 msn'nin altında ölçülenlerde ise 260 kat artmaktadır. Kardiyak yetmezlik gelişenlerin sadece %2'sinin T2* değeri 10 msn'nin üzerindedir¹⁹.

Hasta grubunda EDV, ESV, SV ve TTE'de ölçülen EF, normal gruba göre anlamlı farklı bulunmuştur. Talasemi hastalarında kronik anemiye bağlı sol ventriküler volüm ve genişlik artışı EDV ve ESV'de artışa neden olmakta, bunun sonucunda da SV artışı görülmektedir. Westwood ve ark.²⁰ ise EDV ve SV'de artış saptarken, SV'de normal gruba göre azalma saptamışlardır. Ayrıca çalışmada end diyastolik myokard ve papiller kas kitlesi talasemi hastalarında, normal gruba göre artmış olarak saptandı ancak aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Diyastolik fonksiyon, sistolik fonksiyona göre sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanısında daha sensitiftir. Talasemi hastalarında Bosi ve ark.²¹. ile Seliem ve ark.²². E

dalgası ve transmitral erken dolun deselerasyon oranının, normal gruba göre anlamlı şekilde artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ancak Hou ve ark.²³ ve Gharzuddine ve ark.²⁴ E dalgasında, Gharzuddine ve ark.²⁴ ise transmitral erken dolun deselerasyon oranında anlamlı farklılık saptamamıştır.

Anderson ve ark.³ klinik parametrelerin multivariate analizlerinde ventriküler disfonksiyon tedavisi ihtiyacını öngörmeye en anlamlı değişkenin kardiyak T2* olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca Aessopos ve ark.¹³ ile Westwood ve ark.⁴ eko parametrelerinin sensitivitesinin düşük olduğu için, kardiyak demir yükünün MRG ile takibini önermişlerdir. Bu çalışmada da TTE ve KMRG'de ölçülen diyastolik ve sistolik fonksiyon parametreleri ile kardiyak T2* arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu nedenle talasemi hastalarının kardiyak demir birikimi ve birikime yönelik şelasyon tedavisi takibinde kardiyak T2* tetkiki önerilmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıklarının başında olgu sayısının kısıtlı olması ve hastaların öyküleri (uzun süreli ferritin düzeyleri, almış oldukları şelasyon tedavi rejimleri, transfüzyonel demir yükü vb.) hakkında yeteri kadar bilginin olmaması gelmektedir. Özellikle kardiyak ve karaciğer demir birikimi korelasyonunu değerlendirmede geçmişte aldıkları şelasyon tedavi rejimlerini bilmenin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca KMRG ve TTE tetkiklerinin, transfüzyondan benzer süre sonrası yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceği düşünülmektedir. 3T MRG cihazlarında kardiyak demir birikimine yönelik yeteri kadar çalışma olmaması ve daha büyük hasta serilerinde uygulanmamış olması çalışmanın başka bir kısıtlılığını oluşturmaktadır. Bu nedenle 3T MRG'de kardiyak ve karaciğer T2* eşik değerleri ve ideal sekans parametreleri ile ilgili literatürde ortak bir kanı bulunmamaktadır. Diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede KMRG'nin hala rutin olarak kullanılmaması ve yine literatürde ideal teknik ve eşik değerleri ilgili ortak bir kanı olmaması da diğer bir kısıtlılık nedenidir.

Sonuç

TTE ve KMRG ile değerlendirilen sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri, talasemi hastalarında normal gruba göre farklı bulunsa da, demir birikimi olan ve olmayan talasemi hastaları arasında bu parametreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca bu parametreler ile kardiyak T2* zamanı arasında korelasyon saptanamamıştır. Kardiyak demir birikimini öngörmeye, TTE ve KMRG ile ölçülen parametrelerin yeterli olmadığı anlaşılmıştır.

TM hastalarının kardiyak demir birikimi ve şelasyon tedavisi takibinde kardiyak T2* değeri kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11. doi: 10.1186/1750-1172-5-11.
2. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.* 2010;115(22):4331-6. doi: 10.1182/blood-2010-01-251348.
3. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22(23):2171-9. doi: 10.1053/euhj.2001.2822.
4. Westwood MA, Wonke B, Maceira AM, et al. Left ventricular diastolic function compared with T2* cardiovascular magnetic resonance for early detection of myocardial iron overload in thalassemia major. *J Magn Reson Imaging.* 2005;22(2):229-33. doi: 10.1002/jmri.20379.
5. Messroghli DR, Bainbridge GJ, Alfakih K, et al. Assessment of regional left ventricular function: accuracy and reproducibility of positioning standard short-axis sections in cardiac MR imaging. *Radiology.* 2005;235(1):229-36. doi: 10.1148/radiol.2351040249.
6. Guo H, Au WY, Cheung JS, et al. Myocardial T2 quantitation in patients with iron overload at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(2):394-400. doi: 10.1002/jmri.21851.
7. Okayama S, Nakano T, Uemura S, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function by fractional area change using cine cardiovascular magnetic resonance: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):87. doi: 10.1186/1532-429X-15-87.
8. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58(6):1072-83. doi: 10.1161/01.cir.58.6.1072.
9. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.

10. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004;363(9406):357-62. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15436-6.
11. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368(1):56-64. doi: 10.1111/nyas.13026.
12. Wood JC. Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):747-64, vii. doi: 10.1016/j.hoc.2014.04.002.
13. Aessopos A, Giakoumis A, Fragodimitri C, et al. Correlation of echocardiography parameters with cardiac magnetic resonance imaging in transfusion-dependent thalassaemia major. *Eur J Haematol*. 2007;78(1):58-65. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00770.x.
14. Alexopoulou E, Stripeli F, Baras P, et al. R2 relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in beta-thalassemic patients. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(2):163-70. doi: 10.1002/jmri.20489.
15. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:373-8. doi: 10.1196/annals.1345.045.
16. Khadivi Heris H, Nejati B, Rezazadeh K, et al. Evaluation of iron overload by cardiac and liver T2* in beta-thalassemia: Correlation with serum ferritin, heart function and liver enzymes. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2021;13(1):54-60. doi: 10.34172/jcvtr.2021.18.
17. Shamsian BS, Esfahani SA, Milani H, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload: a comparison of MRI, echocardiography and serum ferritin level in patients with beta-thalassemia major. *Clin Imaging*. 2012;36(5):483-8. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.11.029.
18. Pennell D. MRI and iron-overload cardiomyopathy in thalassaemia. *Circulation*. 2006;113(11):f43-4.
19. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120(20):1961-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487.
20. Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(6):1147-51. doi: 10.1002/jmri.20915.
21. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, et al. 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*. 2003;89(7):762-6. doi: 10.1136/heart.89.7.762.

- 22.** Seliem MA, Al-Saad HI, Bou-Holaigah IH, Khan MN, Palileo MR. Left ventricular diastolic dysfunction in congenital chronic anaemias during childhood as determined by comprehensive echocardiographic imaging including acoustic quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2002;3(2):103-10. doi: 10.1053/euje.2001.0122.
- 23.** Hou JW, Wu MH, Lin KH, Lue HC. Prognostic significance of left ventricular diastolic indexes in beta-thalassemia major. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(8):862-6. doi: 10.1001/archpedi.1994.02170080092018.
- 24.** Gharzuddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in beta-thalassaemia major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiogr*. 2002;3(1):47-51. doi: 10.1053/euje.2001.0114.