

## TALASEMİDE DEMİR YÜKÜ ÖLÇÜMÜ VE İZLEMİ

Dr. Dilek Yazman

İç Has. ve Hem. Uzmanı Dr.Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Talasemi Merkezi, Lefkoşa, KKTC  
e-mail: drdilekyaz@hotmail.com

---

### ABSTRACT

Assessment of iron overload with an accurate, reliable, accessible technique is very important, as this will help with the diagnosis and monitoring of the treatment of this condition.

Liver biopsy is sometimes used for the assessment of body iron overload and is the most comprehensively evaluated method for this purpose. However, as this is an invasive, painful method, and bears risk of infection and hemorrhage, it is not used widely.

Serum ferritin levels are the most widely accessible, easy, non invasive assessment of body iron overload, though most factors affect the correlation.

SQUID is a non invasive, reproducible and validated method of measuring liver iron concentration in terms of dry weight of liver. However, it is available in only 4 centers which means that it is inaccessible.

MRI, is an accurate, reproducible, relevantly cheap, widely accessible and validated methodology of measuring tissue iron of heart and liver.

### Özet

Demir yükünün doğru, güvenilir ve kolay ulaşılabilir bir yöntemle ve tüm dokular hakkında bilgi verecek şekilde ölçümü, demir yükünün tanısı ve tedavi yönetiminde gereklidir.

Karaciğer biyopsisi, vücut demir yükünün tayininde ara sıra kullanılır ve vücut demir yükü ile korelasyonu en iyi çalışılıp saptanmış olan yöntemdir. Ancak, bu yaklaşım invaziv özellikte, ağrı verici, enfeksiyon ve kanamaya yol açıcı da olabileceğinden hastalar tarafından da doktorlar tarafından da günümüzde çok kullanılmamaktadır.

Serum ferritini, total vücut demirini tahmin etmede en uygun biyolojik belirteç özelliğindedir. Ancak pek çok faktör bu ilişkiyi bozar.

SQUID teknolojisi, LIC hesaplamasına olanak veren, invaziv olmayan ve valide edilmiş bir yöntemdir. Ancak, dünyada sadece 4 merkezde bulunması, ulaşımı olanaksız kılmaktadır.

MRI, LIC ve kalp demir yoğunluğunun ölçümünde kolay ulaşılabilir, makul fiyatla, güvenilir, tekrarlanabilir ve valide edilmiş bir yöntemdir.

### Giriş

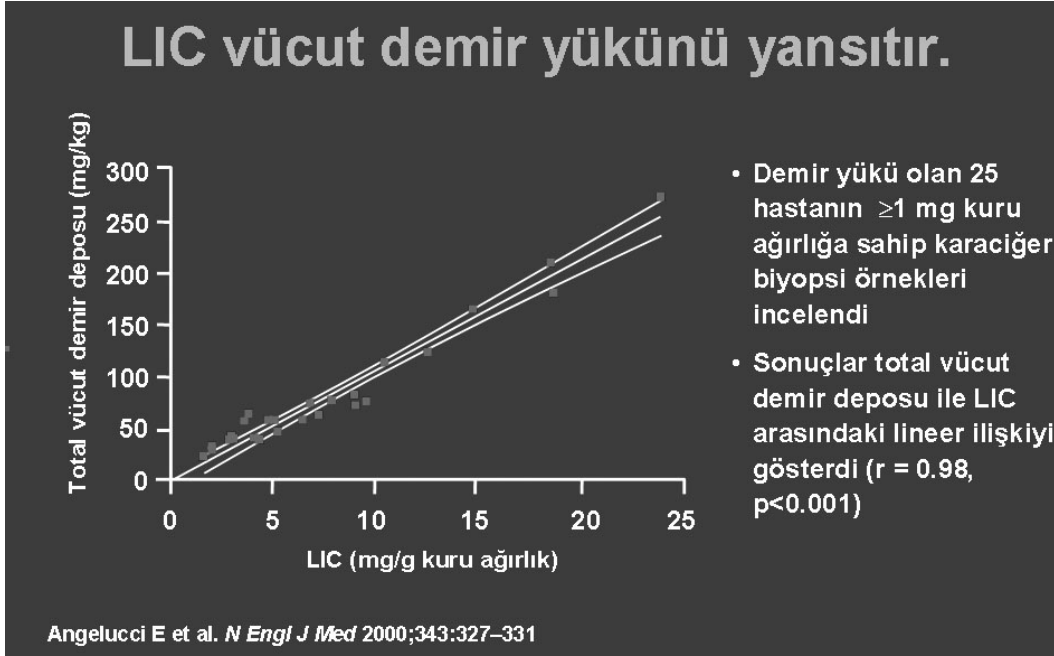
Uzun dönemli transfüzyon tedavisi, talasemi, kemik iliği yetmezliği, ağır komplikasyonlarla giden orak hücreli anemi, ve yoğun kanser tedavisi gören hastalarda yaşam kurtarıcı, rutin bir tedavi şeklidir. Demirin vücuttan fizyolojik yollarla atılması oldukça sınırlı boyutta ve yetersizdir. Bu nedenle, tekrarlayan transfüzyonlar, hızla demir birikimine yol açar. Bir ünite eritrosit almakla 200-250 mg demir vücutta birikmiş olur. Transfüzyona bağlı demir birikiminde, eritrositlerin artmış yıkımı sözkonusudur ve yıkım sonucu açığa çıkan demir önce kemik iliği ve retikuloendotelial sistem makrofajlarında (karaciğer ve dalak makrofajlarında) birikir. Retikuloendotelial sistemin 10-15

gramlık depolama kapasitesi aşıldığında, demir makrofajlardan plazma transferrinine verilir. Aşırı demir yükü olan durumlarda, transferrinin demir taşıma kapasitesi dolar ve transferine bağlı olmayan demir (serbest demir; NTBI) oluşur. Doygunluğun sağlandığı bu durumda hücre içi mekanizmaların devreye girmesi ile transferrine bağlı demirin hücre içine girişi engellenir ancak NTBI (transferine bağlı olmayan serbest demirin) hücre içine girişi çok daha hızlı olarak devam eder. NTBI, serbest hidroksil radikalleri oluşumunu provoke eder, serbest radikaller doku ve organ hasarına yol açar. Bu aşama makrofajların demire doymuş olduğu aşamadır ve bu kez fazla demir parankimal dokuların hücrelerinde birikmeye başlar. Parankimal organlar olan karaciğer, kalp, pankreas, hipofiz bezi ve paratiroid bezlerinde biriken fazla demir, bu organların işlevini bozar. Kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, fibrozisi, karaciğer kanseri, diabetes mellitus, infertilite, büyümede duraklama meydana gelir (1). Demir ile aşırı yüklü olgular, enfeksiyonlara da daha yatkın olurlar. Özellikle *vibrio vulnificus*, *listeria monocytogenes*, *yersinia enterocolitica*, *salmonella enteritidis* (serotip typhi murium), *klebsiella pneumoniae*, *escherichia coli*, *rhizopus arrhizus* ve *mucor türleri* ile enfeksiyonlar gözlenir. Transfüzyonel demir birikiminde muhtemelen hızlı birikim sonucu kardiomyopati daha baskın bir tablo oluşturur. Talasemide demirin %90'dan fazlası karaciğerde birikirken, kalpte demirin %1 gibi bir kısmı birikir, ancak kalpteki birikim talasemideki ölümlerin %75'den sorumludur. Demirin karaciğer ve kalpte depolanması yönünden klinikte bir korelasyon yoktur. Karaciğer demirinin kuru ağırlığı > 15 mg/g olduğunda kalp yetmezliğinden ölüm riskini predikte etmekte ancak güçlü bir korelasyon kurmamaktadır (1). Karaciğer ve kalpte demir birikimi ve bu organlardan demirin uzaklaştırılması farklı kinetiklere sahiptir. Kalpte demir birikimi hızlı olmakta, kalpten demirin şelatörlerle uzaklaştırılması ise yavaş olmaktadır. Bu farklılıkta şelatörlerin farklı organlara farklı etkileri olması ve genetik bazı özellikler rol oynamaktadır.

## TALASEMİDE DEMİR YÜKÜ ÖLÇÜMÜ

### 1. Karaciğer Demirinin Ölçümü:

Vücutta depolanan demirin %90'dan fazlası karaciğerde depolanır. Bu nedenle de karaciğer demir yükünün (LIC) ölçümü vücut demir yükünü belirlemede büyük önem taşır. LIC ile total vücut demir yükü arasında lineer bir ilişki olduğu bilinmektedir (3). LIC prognoz ile ters orantılı ilişki göstermekte ve bu nedenle demir şelasyon tedavisinin etkinliğini belirleme ve dozunu ayarlama önem taşımaktadır (4). LIC ölçümünde referans olarak kullanılan yöntem karaciğer biyopsisidir. Bu yöntem altın standart olarak vücut demir yükünün ölçümünde kabul görmüş olan yöntemdir. Bu yöntemle histopatolojik inceleme de yapılabilmesi, non-heme depo demirinin de ölçümünü sağlayabilmesi, yöntemi daha da değerli kılmaktadır.



Ancak invaziv, kanama, enfeksiyon ve ağır riski taşıyan bir işlem olması, tecrübeli doktorlara ve gelişmiş laboratuvar tekniklerine ihtiyaç duyulması, elde edilen örnek büyüklüğünün karaciğere göre küçük olması ve karaciğeri temsil edemeyebilmesi, fibrotik bantlara tesadüf eden biyopsi örneklerinde demirin yanıltıcı olarak düşük bulunabilmesi, ayrıca kalpteki demir ile korelasyon göstermemesi bu yöntemin aleyhinde olan unsurlardır. Takipte karaciğer demir yoğunluğunun (LIC) 3.2-7 mg/g kuru karaciğer ağırlığı düzeyinde tutulması hedeflenir.

## 2. Serum Ferritininin Ölçümü:

Ferritin, primer olarak demiri depolayan hücre içi bir moleküldür. Dolaşımdaki ferritin, total vücut demirinin çok küçük bir kısmıdır. Bazı komplike edici faktörlerin olmadığı durumlarda vücut demir depolarını yansıttığı kabul edilir. Ölçümünün çok kolay olması, invaziv bir yöntem olmaması, sık ölçüm yapılabilmesi nedeni ile demir yükünün ölçümü amacı ile yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak, bazı durumlar, serum ferritin düzeyi ile vücut demir yükü arasındaki ilişkiyi bozabileceğinden bu durumlara dikkat etmek gerekir. Örneğin ferritin bir akut faz proteini olduğundan, akut ve kronik enflamasyon ve enfeksiyonlar ferritin düzeyini oldukça etkilemektedir (5,6). Askorbik asit düzeyleri ve artmış eritropoez de dolaşımdaki ferritin düzeylerini etkilemektedir (7). Ferritin de zayıf prediktivite sağlayan bir yöntemdir. Bu zayıflık anlık ferritin değerleri içindir. Ferritinin güçlü prediktivite kazanabilmesi, o kişinin doğumdan o ana kadarki tüm ferritin değerlerini kapsayan bir grafik çizip AUC'ü tayin etmekle olası kılınabilir. 2500 mg/l'nin altındaki ferritin değerlerinin kardiyak komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Ancak hedef ferritin düzeyi 1000 mg/L ve altı olmalıdır (4). Talasemi majör olan hastalarda, şelasyona 10-20 transfüzyon sonrası veya ferritin düzeyi > 1000 mg/L olduğunda başlanması ve her 3 ayda bir ferritin düzeyi ölçümü yapılması ideal kabul edilen uygulamadır.

## 3. SQUID: Superconducting Quantum Interference Cihazı ile Biomagnetik Karaciğer Demir Ölçümü:

İnsan vücudundaki ferritin ve hemosiderin olarak depolanan demir, ölçülen paramagnetik değerlerdir. Belli bir hacimdeki doku içindeki demir ile doğrudan ilişkilidir. Biyopsi sonucu saptanan LIC değeri ile lineer korelasyon gösterdiği kanıtlanmış invaziv olmayan bir yöntemdir (8). Buna

rağmen, yüksek maliyet gerektirmesi ve dünyada sadece birkaç merkezde bulunması, LIC'in dolaylı ölçümünü sağlaması, ve karmaşık olan ölçüm yöntemi için yüksek eğitime sahip tekniker gerektirmesi yaygın kullanımını sınırlayan faktörlerdir.

#### **4. MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi.**

İnvaziv olmayan, nükleer magnetik rezonans prensibine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Demir içeren ferritin ve hemosiderinin paramagnetik özellikleri sayesinde, yoğunluğa bağlı olarak enerji azalmasının ölçümüne dayanır. Demir, MRI ile ölçülen T1, T2 ve T2\* relaksasyon zamanlarını kısaltarak demir varlığında dokuların koyu görüntü vermesini sağlar. Dolaylı bir yöntem olarak dokudaki demir yoğunluğu hakkında bilgi vericidir. 1.8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla tanımlayan bir yöntem olarak standardizasyon ve validasyonunu tamamlamıştır (9). Biyopsi ile elde edilen LIC değerleri ile MRI ile ölçülen karaciğer demir yoğunluğu arasındaki pozitif korelasyon çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7,10).

Kalpte demir birikimi, talasemi olgularında en sık ölüm nedenidir. Bu nedenle, miyokardiyal demir birikimine ışık tutacak non-invaziv yöntemler, kardiyak riski belirlemek amacı ile sürekli araştırılmaktadır. Kardiyak T2\* MRI, gradient echo görüntüleri aracılığı ile kalp demir yoğunluğunu belirlemede artık standardize ve valideye olmuş bir yöntemdir. Kalp yetmezliği olan talasemi hastalarında %90'da, kalp MRI (T2\*) şiddetli demir birikimi olduğunu (T2\* < 10) göstermektedir (11). T2\* < 6 olduğunda % 14 aritmi oranı beklenmekte, kalp T2\* 10-20 arasında ise bu risk çok daha düşük olmaktadır. Karaciğer demir birikimi ile kalp demir birikimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı da bu yöntemle gösterilmiştir. Serum ferritini ve LVEF arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (12,13). Ejeksiyon fraksiyonu % 55'in altına düşüncüye kadar kalple ilgili semptomlar ortaya çıkmamaktadır. Bu nedenle kalpte demir birikimi takibi için ekokardiografi kullanılamamakta, bu invaziv olmayan yöntem ile ancak kalp fonksiyonu bozulunca bilgi sahibi olunmaktadır. Kalp fonksiyonu bozulmadan önce kalpte demir birikiminin varlığını ve şiddetini bize bildirecek olan non-invaziv yöntem ise kardiyak T2\* gradient eko ölçümleridir. Bu validasyonun kazanılması ile demir şelasyonu yoğunluğunu yılda bir iki kez yapılacak kardiyak T2\* değerlerine göre ayarlamak mümkün olmuştur. Monitorizasyonda normal T2\* değeri olan 20 ms'nin üzerine çıkmak hedeflenirken şiddetli demir birikimini gösteren 8 ms'nin altındaki değerlerde çok yoğun, demiri süratle uzaklaştıracak kombine şelasyon programları uygulamak gerekmektedir.

T2\*'ın kalpteki demir yoğunluğunu göstermede valideye edilmesi ile bu yöntem hızlı, kolay, kullanışlı, dünyanın her yerinde ve herkes tarafından kısa bir eğitim sonrası kullanılabilir bir yöntem olarak kabul görmüştür. Siemens, Philips ve General Electric MRI cihazları ölçüm için onaylanmıştır. 1.5 Tesla olması, MRI'nin elektrokardiografi ve kalp programı paketine sahip olması, MRI teknik mühendisi tarafından T2\* sekansının kurulması gerekliliği ve nisbi yüksek ücreti (yaklaşık 500 \$) kullanımı nisbeten sınırlayan faktörler olarak bilinse de, günümüzde kolay ulaşılabilir, geniş kullanım alanı bulmuş, tüm dokunun özelliğini gösteren, düzenli monitorizasyona olanak tanıyan bir yöntem olarak kabul görmüştür.

#### **5. Vücut Demir Yoğunluğunun İstatistiksel Modelleme Yöntemi İle Ölçüm ve İzlemi:**

Küçük kan örneklerinde bazı parametrelerin lineer ve non-lineer bileşimleri kullanılarak istatistiksel bir modelleme oluşturulmakta, bu yöntemle LIC predikte edilebilmektedir. Bu parametreler her kullanımda değişken bir set ( serum belirteçleri, demografik özellikler, genetik ve fenotipik bilgiler, LIC değerleri, fizyolojik parametreler bu amaçla kullanılabilir) oluşturabileceğinden, 'robustness' olarak bilinen her yerde herkesin uygulayabileceği ve aynı sonucu bulabileceği bir yöntem değildir. Şu an deneysel olan ve değerlendirmeleri devam eden bir yöntemdir.

#### **6. Demir Yükünün Belirlemede Deneysel Proteomik Kullanımı:**

Bu deneysel yöntemle hasta grupları arasında kalitatif ve kantitatif protein ekspresyon farklılıkları araştırılarak, bunlar bu grupların demir yükü ile ilişkilendirilmeye çalışılır. Amaç demir yükünü

predikte edebilecek yeni belirteçler keşfetmektir. Henüz deneysel çalışmaları süren, başka yöntemlerle kanıtlanma gereksinimi gösteren bir çalışmalardır.

### TALASEMİDE DEMİR YÜKÜ İZLEMİ:

Talaseמידemir şelasyonuna, hayatın ilk 10-15 transfüzyonu sonrası veya serum ferritin düzeyinin 1000 mg/L 'nin üzerine çıkması ile başlanması kabul görmüş olan uygulama şeklidir. Kısa aralarla no-invaziv izlem olanağı sağlayan serum ferritini 3-4 ay aralarla düzenli takip edilir ve düzeyi 500-1000 arası tutulmak üzere şelasyon programı planlanır.

LIC değeri şelasyona başlamak için mutlaka gerekli bir ölçüm değildir. Ferritin değerlerinde bazı faktörlere bağlı (açıklandı) aşırı yükseklik veya düşüklük yaşıyorsa, biyopsi ile LIC saptanması gerekli olabilir. Şelasyonun başlanması gereken LIC demir değeri 3.2 mg/g karaciğer kuru ağırlığıdır. LIC değerinin şelasyon ile 3.2-7 mg/g karaciğer kuru ağırlığı olması hedeflenir.

Kalp MRI T2\* ile 20 msn üzerinde olması yani demir birikiminin olmaması istenir. 10 yaş altı çocuklarda MRI ile değerlendirme, kalpte demir birikimi genelde bu yaşta gözlenmediğinden (şelasyona uyumlu olan çocuklarda) önerilmez.

İzlem Kriteri	İzlem Sıklığı	Şelasyona başlama	Şelasyon Hedefi
Ferritin mg/L	3-4/yıl	>= 1000	500-1000
R2 MRI (veya mg/g Karaciğer kuru ağırlığı)	1/yıl	>= 3.2	3.2-7.0
T2* MRI (msn)	1-2/1 yıl	-	> 20

### Kaynaklar

- Borgna –Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassaemia major. Ann N Y Acad Sci 1998;850:227-231.
- Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW. Efficacy of desferrioksamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. N Engl J Med 1994;331:567-73.
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. N Engl J Med 2000;343:327-331.
- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron chelating therapy and the treatment of thalassaemia. Blood 1997;89:739-761.
- Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. Haematologica 1998;83:447-455.
- Porter JB, Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2002;15:329-368.
- Jensen PD. Evaluation of iron overload. Br J Haematol 2004;124:697-711.
- Nielsen P, Engelhardt R, Dullmann J, et al. Non-invasive liver iron quantification by SQUID biosusceptometry and serum ferritin iron as new diagnostic parameters in hereditary hemochromatosis. Blood Cells Mol Dis 2002;29:451-458.
- St.Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. Ann N Y Acad Sci 2005;1054:379-385.
- Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet 2004;363:357-362.
- Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassaemia and sickle cell disease. Blood 2004;103:1934-1936.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2\* magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J 2001;22:2171-2179.
- Taner M, Westwood MA, Galanello R, Pennel DJ. Baseline findings of CMR driven randomised controlled trial of iron therapy in thalassaemia major. J Cardiovasc Magn Reson 2005;7:31-32.

