

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ**

**“TALASEMİ MAJOR TANILI HASTALARIN KARDİYOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ”**

Dr. Şükrü ÇEKİÇ

**Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ
(TEZ DANIŞMANI)**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2011

İÇİNDEKİLER	SAYFA
İÇİNDEKİLER	2
TEŞEKKÜR	4
ÖZET	5
ABSTRACT	7
SİMGELER VE KISALTMALAR	9
TABLolar LİSTESİ	10
ŞEKİLLER LİSTESİ	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ	12
2.GENEL BİLGİLER	14
2.1. Talasemi	14
2.2. Talasemi Patofizyoloji	14
2.3. Dağılım ve Sıklık	16
2.4. Talasemi Tanı	16
2.4.1. Moleküler Tanı	17
2.5. Talasemi Klinik ve Komplikasyonlar	17
2.5.1. Kardiak komplikasyonlar	19
2.5.2. Hepatik komplikasyonlar	21
2.5.3. Endokrin komplikasyonlar	21
2.5.4. İskelet Sistemi	22
2.6. Beta Talasemi Tedavi	22
2.6.1. Transfüzyon	22
2.6.2. Splenektomi	24
2.6.3. Şelasyon	24
2.6.4. Allojenik kök hücre nakli	27
2.7. Ferritin	27
2.8. N Terminal Pro Brain Natriüretik Peptit (NT-proBNP)	28
2.9. QT Dispersiyonu	29
2.10. Kalp Hızı Değişkenliği	30
2.11. Mikrovolt T Dalga Alternans	31

3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Araştırma Tipi	33
3.2. Çalışma Grubu	33
3.3. İzinler	33
3.4. Ölçümler	34
3.5. İstatistik	35
4.BULGULAR	36
4.1. Genel Özellikler	36
4.2. Ferritin Düzeylerine Göre Kardiyak Değerlendirme	27
4.3. M-TWA Sonuçlarına Göre Kardiyak Değerlendirme	32
4.4. QTcd Sonuçlarına Göre Kardiyak Değerlendirme	35
4.5. Ferritin Düzeyleri ile KHD, QTcd ve NT-proBNP Düzeyleri Arasında İlişkinin İncelenmesi	37
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7.KAYNAKLAR	44

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince her konuda desteklerini esirgemeyen hocalarım; Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü Sn Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU'na

Tezime başladığım ilk günden beri birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, ihtiyaç duyduğum her durumda desteğini hissettiğim, tezimin yapılmasının her aşamasında hep yanımda olan Hocam Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ'a

Gerek tez konumun belirlenmesinde, gerek tezin yürütülmesi sırasında hep yanımda olan Sn Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU'na

Tezimin yapılmasında büyük emeği olan, Doç. Dr. Ahmet Kaya BİLGE ve Dr. Kıvanç YALIN'a.

İstanbul Tıp Fakültesinde bulunduğum süre içerisinde, bana yol gösteren, örnek olan bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde sonsuz katkıları olan tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Ve her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Şükrü ÇEKİÇ

ÖZET

Çekiç Ş. Talasemi major tanılı hastaların kardiyolojik değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2011

Giriş: Talasemi major hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni demir birikimidir. Demir birikimine bağlı gelişen kardiyak komplikasyonlar, hastalardaki başlıca ölüm nedenidir. Kalp demir birikiminin önceden tahmin edilememesi ve hastalık belirtilerin geç ortaya çıkması nedeni ile kardiyak etkilenme geç tanınmaktadır. Ferritin düzeyinin 2500ng/ml'yi aşması kardiyak etkilenmenin göstergelerinden kabul edilmekle birlikte, ferritin düzeyi kalpte demir birikimini yansıtmada yetersiz kalabilmektedir. Artmış QT dispersiyonu, ve mikrovolt T dalga alternansı (M-TWA)'nın, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Kalp hızı değişkenliği sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiği için, kardiyak otonom dengenin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. N Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) kalpte diyastolik işlev bozukluğunun bir göstergesi olarak görülmektedir. Beta talasemi majorlu hastalarda M-TWA ile ilgili şu ana kadar yapılmış çalışma yoktur.

Amaç: Bu çalışmada amacımız talasemi majorlu hastalarda; kardiyak etkilenmeyi erken dönemde belirlemek için kullanılabilecek noninvazif yöntemleri analiz etmek ve sonuçların ferritin düzeyi ile ilişkisini incelemektir.

Yöntem: 12 ile 44 yaş aralığında (ortalama $23,6 \pm 7,2$) 40 transfüzyon alan talasemi major tanılı hasta çalışmaya alındı. Hastaların ferritin ve NT-proBNP değerleri kaydedildi. 12 derivasyonlu standart EKG'lerinde en büyük ve en küçük düzeltilmiş QT (QTc) arasındaki fark hesaplanarak QTc dispersiyonu (QTcd) bulundu, QTcd için sınır değer 50 ms kabul edildi. Hastaların egzersiz testinde kalp hızları 120-130/dk'ya yükseltildi ve bu aralıkta Modified Moving Average (MMA) yöntemiyle M-TWA'ları hesaplandı, 20µV un üzerinde olan değerlerde test pozitif kabul edildi. Hastaların 24 saat ritm holter kayıtlarından otomatik olarak ölçülen zaman bazlı kalp

hızı değişikliği parametreleri (average HR, SDNN, SDANN, SDNN Index, rMSSD, pNN50) kayıt edildi.

Elde edilen veriler kendi aralarında ve ferritin düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ferritin düzeyi ortalaması $1982,1 \pm 1872,5$ bulundu. NT-proBNP ortalaması $94,0 \pm 55,1$ idi ve sınır değer olan 125 ng/ml 'nin üzerinde 11 hasta (%28) vardı. NT-proBNP düzeyi ile ferritin düzeyi arasında istatistiksel ilişki yoktu. QTc dispersiyonu (QTcd) hastaların 13'ünde (%35) sınır değer olan 50 ms 'nin üzerindeydi, QTc ortalaması $39,9 \pm 19,3$ idi. Mikrovolt T dalga alternans (M-TWA) hastaların 15'inde (%44,1) pozitif bulundu. Ferritin düzeyi ile QTcd ve M-TWA arasında istatistiksel ilişki bulunmazken, M-TWA pozitif olan hastalarda QTcd anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden ferritin düzeyi 2500 ng/ml 'nin üzerinde olan hastalarda, ferritin düzeyi 2500 ng/ml 'nin altında olan hastalara göre Average HR anlamlı yüksek bulunurken, diğer parameterlerden SDANN, SDNN-24, SDNN-I anlamlı düşük bulundu. rMSSD ve pNN50 değerleri ile ferritin düzeyi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı.

Sonuç: Asemptomatik talasemi majorlu hastalarla yaptığımız bu çalışmada edinilen bu bulgular; ferritin düzeyi ile NT-proBNP, QTc dispersiyonu ve M-TWA arasında anlamlı ilişki olmadığı buna karşın sempatovagal sistemde oluşan etkilenmeyi gösteren kalp hızı değişkenliği ile anlamlı ilişkisi olduğu görüldü. M-TWA ile talasemi majorlu hastalarda daha ileri araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ferritin düzeyinin hastaların kardiyak durumunu göstermede yeterli olmadığı kanısındayız. Kalp kökenli yakınması olmayan talasemi majorlu hastalarda, demir toksisitesi ve volüm yüküne bağlı gelişebilecek letal aritmiler, ani kardiyak ölüm ve kalp yetmezliği risklerini öngörmek için ferritin düzeyi dikkate alınmaksızın tüm hastalara belli aralıklarla; QTc dispersiyonu, M-TWA, KHD ve NT-proBNP bakılmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Talasemi major, letal aritmi, ani kardiyak ölüm, kalp yetmezliği, ferritin, QTc Dispersiyonu, Mikrovolt T Dalga Alternansı, Kalp Hızı Değişkenliği, NT-proBNP

ABSTRACT

Çekiç Ş. Cardiological Assessment of Patients with Thalassemia Major. Istanbul University, Institute of Child Health, Dissertation Thesis, İstanbul, 2011

Introduction: The most important cause of the morbidity and the mortality in patients with Thalassemia major is iron overload. Cardiac complications due to the iron overload are the primary causes of mortality in these patients. Cardiac effects have been lately identified due to the incapability of early recognition of cardiac iron overload and delayed appearance of the related symptoms. Although the increase in ferritin level over 2500 ng/ml is considered to be one of the markers of cardiac influence, there are studies demonstrating that the blood ferritin level is insufficient in indicating cardiac iron overload. Increased QT dispersion and microvolt T-wave alternans (M-TWA) ventricular arrhythmias could be associated with sudden cardiac deaths. Since the changes in heart rate give information about the sympathetic-parasympathetic balance, it is considered to be a marker of cardiac autonomous system balance. N Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) has been seen as a parameter of diastolic dysfunction. There have been no studies about M-TWA in patients with beta thalassemia major up to now.

Objective: In this study, our aim is to analyse the non-invasive methods that can be used for early identification of cardiac effects in patients with thalassemia major and to investigate the correlation between these results and blood ferritin levels.

Method: 40 patients aged between 12 and 44 years (mean 23.6 ± 7.2), diagnosed as thalassemia major and being treated with transfusions were included in the study. Ferritin and NT-proBNP levels obtained within the last six months were recorded. QTc dispersion (QTcd) was determined by calculating the difference between the greatest and the least QTc in the EKG with 12 derivations; the cut-off value for QTcd was accepted to be 50 ms. During the stress exercise tests of the patients, heart rates were allowed to reach 120-130/min and their M-TWA were calculated in this interval by Modified Moving Average (MMA) method, and the test was considered to have positive result regarding the values over 20 μ V. Time-based heart rate changes parameters measured automatically from the 24-hour rhythm holter records (average HR, SDNN, SDANN, SDNN Index, RMSSD, pNN50) of the patients were recorded. The obtained data were compared to the ferritin levels and with eachother.

Results: Mean ferritin level of the patients was found to be 1982.1 ± 1872.5 . The mean NT-pro BNP was 94.0 ± 55.1 and there were 11 patients (28%) that were over the limit value of 125 ng/ml. There was no statistically significant correlation between the level of NT-pro BNP and the level of ferritin. QTc dispersion was over the limit value of 50 ms in 13

patients (35%) and mean QTc was 39.9 ± 19.3 . M-TWA was found to be positive in 15 patients (44.1%). While a statistically significant association between the ferritin level and QTcd and M-TWA was not found out, QTcd was observed to be significantly higher in patients with M-TWA positivity. While average HR was found to be significantly higher in patients whose ferritin level, which is one of the parameters of heart rate variability, was over 2500 $\mu\text{g/L}$ compared to the patients whose ferritin level is below 2500 ng/ml, SDANN, SDNN-24, SDNN-I which are from the another group of parameters were found to be significantly lower. There was no statistically significant correlation between rMSSD and pNN50 levels and ferritin level.

Conclusion: With these results obtained in the study that we conducted in patients with asymptomatic thalassemia major, it was seen that there has been no significant correlation between ferritin level and NT-proBNP, QTc dispersion and M-TWA , but there was a significant correlation between ferritin level and heart rate variability which is an indicator of the influence occurred in the sympathovagal system. We suggest that there should be further investigations in patients with thalassemia major using the M-TWA parameter. We are of the opinion that ferritin level is not sufficient in demonstrating the cardiac status of the patients. We recommend to test; QTc dispersion, M-TWA, KHD and NT-proBNP regularly in order to suggest lethal arrhythmias, sudden cardiac death and heart failure that could occur due to iron toxicity and volume burden in patients with thalassemia major who have no cardiac symptoms.

Key words: Thalassemia major, lethal arrhythmia, sudden cardiac death, heart failure, ferritin, QTc dispersion, microvolt T wave alternation, heart rate variability, NT-proBNP

SİMGELER VE KISALTMALAR:

Hb:	Hemoglobin
M-TWA:	Microvolt T Wave Alternans (Mikrovolt T Dalga Alternans)
NT-proBNP:	N Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide
QTc:	Corrected (düzeltilmiş) QT
QTcd:	Corrected (düzeltilmiş) QT Dispersiyonu
MMA:	Modified Moving Average
KHD:	Kalp Hızı Değişkenliği
PCR:	Polimerase Change Reaxion (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
NTBI:	Non Transferin Bound Iron
UHK:	Ulusal Hemoglobinopati Konseyi
HPLC:	High Performance Liquid Chromatograpy
IGF-1:	Insulin-like growth factor 1
βHCG:	Human Chorionic Gonadotropin
DFO:	Desferoksamin
DFP:	Deferipron
DFX:	Deferasiroks
ECLIA:	Elektro Chemiluminescent İmmunassay
ACE):	Anjiotensin Converting Enzim
EKG:	Elektrokardiyografi
MRI:	Magnetic Resonance İmaging
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
NPR-C	Natriuretic Peptide Receptor Type C

TABLolar LİSTESİ:

Tablo 2.1.Beta Talasemi Hastalarında Transfüzyon Komplikasyonları

Tablo 4.1. Ferritin Düzeyleri ve Dağılımları (Üç Grup)

Tablo 4.2. Ferritin Düzeyleri ve Dağılımları (İki Grup)

Tablo 4.3. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri Dağılımı

Tablo 4.4. M-TWA Dağılımı

Tablo 4.5. Ferritin Düzeyleri-Cinsiyet ve Yaş Dağılımı (Üç Grup)

Tablo 4.6. Ferritin - QTcd ve M-TWA İlişkisi (Üç Grup)

Tablo 4.7. Ferritin – KHD’liği, NT-proBNP ve QTcd İlişkisi

Tablo 4.8. Ferritin Düzeyleri ve Average HR, SDANN-I Karşılaştırması

Tablo 4.9. Ferritin-Yaş ve Cinsiyet Dağılımı (İki Grup)

Tablo 4.10. Ferritin- M-TWA ve QTcd İlişkisi

Tablo 4.11. Ferritin - KHD,QTcd ve NT-proBNP İlişkisi

Tablo 4.12. M-TWA - Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Tablo 4.13. QTcd – M-TWA Karşılaştırması

Tablo 4.14. M-TWA Grupları- KHD, QTcd ve NT-proBNP

Tablo 4.15. QTcd - Cinsiyet ve Yaş Dağılımları

Tablo 4.16. QTcd Grupları- KHD, ve NT-proBNP

Tablo 4.17. Ferritin-KHD, QTcd ve NT-proBNP

ŒEKİLLER LİSTESİ:

Œekil 4.1. Ferritin- AverageHR, SDNN-24,SDANN,SDNN-I ve NT-proBNP iliŒkisi

Œekil 4.2. Ferritin-rMSSD, pNN50 ve QTcd İliŒkisi

Œekil 4.3. Ferritin- averageHR, SDNN-24, SDANN, SDNN-I ve NT-proBNP iliŒkisi

Œekil 4.4. Ferritin-rMSSD, pNN50 ve QTcd İliŒkisi

Œekil 4.6. M-TWA - rMSSD, pNN50 ve QTcd İliŒkisi

Œekil 4.7. QTcd - AverageHR, SDNN-24,SDANN,SDNN-I İliŒkisi

Œekil 4.8. QTcd - rMSSD, pNN50 ve QTcd İliŒkisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Talasemiler dünyadaki görülen en yaygın genetik bozukluklardır. Talasemili çocukların eritrosit ömürleri daha kısadır. Fetal hemoglobin eritrositlerde normalden daha geç yaşlara kadar kalır ve eritrositler oksidatif strese karşı daha hassastır (1).

Talasemiler farklı ağırlık derecesi, etkin olmayan eritropoez ve artmış hemoliz gösteren bir grup kalıtsal hipokrom anemi gurubudur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Değişik klinik ve biyokimyasal özellik gösteren çeşitli talasemi tiplerinde, hemoglobin'in değişik polipeptid zincirlerinde (alfa, beta, gamma veya delta) yapım kusuru bulunur. En sık görülen genetik tip beta zincirinin yapımındaki bozuklukla ilgilidir ve beta talasemi adını alır. Beta talasemi; çoğu kez 11. kromozom da yer alan beta globulin genlerinin bir veya ikisinde bulunan nokta mutasyonuna bağlıdır (2).

Talasemi major hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri demir birikimidir. Demir birikiminin perikardit, miyokardit, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak komplikasyonları, çoğu kez adolesan yaşlarda hastaların ölüm nedenidir. Çok sayıda transfüzyon yapılan hastalar eğer vücuttan demiri uzaklaştırıcı tedavi almazlarsa özellikle transfüzyonlarla vücuda giren aşırı demirin başta kalp ve karaciğer gibi hayati organlarda birikmesiyle yine genç yaşlarda kaybedilirler (2).

Talasemi major tanılı hastalarda kardiyak yetmezlik ve ani ölüm yüksek olasılıkla aritmiye bağlıdır. Zaman içerisindeki sinus hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD), sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tönüsün bir ölçüsü ve kalp-solunum sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. KHD analizi, seçilmiş hasta popülasyonlarında mortalite riskini belirlemede ve otonomik uyarımlara sinoatriyal yanıtları değerlendirmede oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır (4).

Mikrovolt T Dalga Alternansı letal ventriküler taşikardi riskini belirlemede yeni bir metottur. Ani kardiyak ölüm riskinin belirlenmesinde mikrovolt T dalga alternansı'nın yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Mikrovolt T dalga alternansı ani kardiyak ölüm riski olan hastaların tedavi ve ileri elektrofizyolojik çalışmalarında tarama testi olarak kullanılabilir (5).

Ventriküler repolarizasyon artmış dağılımının, talasemi majorlu hastalarda ani kardiyak ölüm için bağımsız risk oluşturduğu gözlenmiştir. QT dispersiyonu talasemi hastalarında ani kardiyak ölüm riski taşıyanların belirlenmesinde kullanılabilir.

Talasemi hastalarında artmış QT dispersiyonu; kardiyak aritmiler için önleyici stratejilerin önceden belirlenmesinde, daha ileri incelemelere geçilmesinde ve tedaviye başlanmasında noktasında önemli bir bulgu olabilmektedir (6).

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun erken dönem göstergesi olan NT-proBNP (N Terminal Pro Brain Natriüretik Peptit) düzeyi bazı asemptomatik talasemi hastalarında anlamlı pozitif bulunmuş, ayrıca yapılan çalışmalarda talasemi hastalarında normal popülasyona göre pozitiflik oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Artmış NT-proBNP düzeyi talasemi majorlu hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu gösteren çalışmalar vardır (7).

Ferritin; vücutta demir birikiminin izleminde en yaygın kullanılan biyokimyasal göstergedir (3). Yapılan çalışmalarda sürekli yüksek (>2500ng/ml) ferritin düzeyi olan hastalarda kardiyak etkilenme oranı yüksek (%75) bulunmuşken (27), ferritin düzeyi nisbeten düşük (<1000 ng/ml) hastalarda kalp yetmezliği olasılığı düşük bulunmuştur (28).

Biz de tez çalışmamızda, demir yükü ferritin düzeylerine göre öngörölmüş talasemi major hastalarında; kalp hızı değişkenliği, mikrovolt T dalga alternansı, QT dispersiyonu ve NT-proBNP düzeylerine bakarak, elde edilen sonuçları ferritin düzeyleri ve birbirleri ile olan ilişkisini inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi:

Thalasemia terimi, Yunanca; Thalassa (deniz) ve haima (kan) kelimelerinden köken almıştır. Talasemiler hemoglobin molekülünü oluşturan polipeptit zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezindeki kusur sonucu normal hemoglobin sentezinin tamamen ya da kısmen azalmasının yol açtığı bir grup kalıtsal hematolojik hastalıktır. Etkilenen globin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olmak üzere farklı talasemiler olarak adlandırılmaktadır (2,11).

Orozomal resesif geçiş gösteren talasemiler dünyada en sık rastlanan genetik hastalıklardır. Beta talasemiler özellikle Akdeniz ülkelerinde sık görülmektedir (12).

2.2. Talasemi Patofizyoloji:

Oldukça küçük ve yapısal olarak basit bir gen olan β -globin geni, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p 15.5) yer almaktadır. β -globin geni β -globin zincirindeki 146 aminoasidi kodlamak için gerekli bilgiyi taşımaktadır. β -globin geninden hemoglobinin β -globin zincirlerine giden yol üzerindeki mutasyonlar beta talasemiye, orak hücreli anemiye ya da diğer bir anormal hemoglobine neden olma potansiyeline sahiptir (15). Eğer bir beta globin geni hatalı ise beta talasemi minor veya beta talasemi taşıyıcısı, iki beta globin geni hatalı ise beta talasemi major hastalığı meydana gelmektedir (14).

Günümüzde beta talasemiye yol açan moleküler defektler oldukça iyi incelenmiştir. Hastalığın nedenini, beta talasemi geni içindeki nokta mutasyonlardır. 1987 yılında rutin kullanıma giren PCR yöntemi ve direkt DNA dizi analizi ile son 20 yılda, beta talasemiye yol açtığı bilinen mutasyonların sayısı büyük bir hızla artmış ve 200'ü geçmiştir. Türkiye'de beta talasemi genetik açıdan diğer Akdeniz ülkelerine oranla daha karmaşık yapıdadır (15).

Talasemi majorlu hastalarda β globin zincirinin, mutasyonlar nedeniyle yapılamaması (β^0) veya yetersiz yapımı (β^+) sonucu, eritrosit prekürsörlerde α globin zincir fazlalığına yol açarak, anemi ve inefektif eritropoez ile karakterize bir klinik tabloya neden olmaktadır (9).

Eritrositlerdeki α globin zincir birikimi sonucu oluşan α globin tetramerleri eritrosit membranı ile etkileşir ve eritrosit ömrünü kısaltır (1). Eritroid öncü hücrelerinde α globin birikimine bağlı olarak kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucunda

da hemolitik anemi oluşur. Talasemi major patogenezinin önemli belirleyicileri; α globin zincir birikimine bağlı gelişen anemi ve inefektif eritropoez, bunlar sonucu oluşan kemik iliğinde genişleme, iskelet sistemi deformiteleri ve intestinal demir emilimindeki artıştır (9).

Kemik iliğinde ve ekstremitelerde eritroid aktivitenin aşırı artışı sonucu hipertrofi olur, artmış aktivite sonucunda karaciğer ve dalak büyür. Hemoglobinin yapımında kusur sonucu eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, gelişen hemolitik anemi nedeni ile anizositoz, poikilositoz, target hücreleri ve çok sayıda normoblast görülür (2).

Hastaların kliniğinde morbidite ve mortaliteye etki eden diğer bir önemli etken ise ağır anemi nedeniyle hastaların almakta oldukları transfüzyonların yol açtığı demir birikimi ve bunun sonucu oluşan organ hasarları ve yetmezliklerdir (2).

Demir redox reaksiyonları için katalizatördür. Hücresel reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen ara ürünleri olan superoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), fazla miktarda oluştuğunda oksidatif hasar oluşturmaktadır. Hücre için zararlı etkileri olan serbest oksijen radikalleri, demire bağımlı fenton reaksiyonu ile oksijen ara ürünlerinden oluşmaktadır. Serbest demirin redox reaksiyonlarını sınırlandırması güç bir şekilde artırışı, zararlı etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (8).

Proteinler ve nükleik asitler gibi makromoleküllere zarar verebilen Hidroksil ($OH\cdot$) radikalleri, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonuna da neden olurlar. Hücre içi organeller, özellikle de lizozomlar demire bağlı peroksidasyona oldukça hassastır. Lizozom zarının peroksidasyonlar nedeniyle zarar görmesi sonucu salınan lizozomal proteazlar nedeniyle hücre ölümü gerçekleşir. Bu süreç, karaciğer, kalp, eklemler, pankreas gibi organlarda görülen ciddi etkilenmelere katkıda bulunmaktadır (8).

Normalde hücre zarında demir bulunmaz, demir birikiminin olduğu hastalıklarda eritrosit zarında biriken demir; hem proteini, ferritin ve denature hemoglobin ile bir zar proteini olan band 3 ile birlikte hemikrom adı verilen yapıyı oluşturur. Böylece hücre zarına bağlanan demir, hücre hasarı ve peroksidasyon yoluyla hücre zarının ve dolayısıyla da eritrositlerin zarar görmesine neden olur. Demir, tüm bu zararlı etkilerine ancak serbest halde bulunması durumunda neden olur. Demirin proteinlere bağlı olarak ya da hem yapısının içinde bulunduğu durumlarda oksijen radikallerinin oluşumu büyük oranda gerçekleşmemektedir. Uygun şelasyon tedavisiyle demirin reaktivitesi kontrol altına alınabilir (8).

Hem gastrointestinal sistemden aşırı demir emilimine, hem de transfüzyonlarla fazla demir alımına bağlı olarak beta talasemili hastalarda demir yükü oluşmaktadır. Demirin vücutta aşırı arttığı durumlarda (primer ya da sekonder) demir taşıyan protein olan transferrin, tamamen doygunluğa ulaşır ve transferine bağlı olmayan demir (non transferin bound iron-NTBI) albumin, sitrat, aminoasit, şekerler ve diğer küçük moleküllere bağlanıp zayıf kompleksler oluşturarak transferrine bağlı olan demirden farklı davranışlar sergiler. Karaciğer, endokrin organlar, böbrek, kalp, iskelet sistemi, deri gibi dokularda da NTBI birikimi olur. NTBI varlığı fenton reaksiyonu ile serbest hidroksi radikallerin oluşumuna ve doku hasarına yol açar. Bunlarla birlikte demir birikiminde nötrofil fonksiyonları bozulabilmekte ve agresif antibiyoterapiye gerek duyulan enfeksiyonlar oluşabilmektedir, özellikle rhizopus oryzae tarafından oluşturulan mukormikozlar genellikle fatal seyretmektedir (8).

2.3. Dağılım ve Sıklık:

Talasemi grubu hastalıklar başta Akdeniz Bölgesi olmak üzere Ortadoğu ve Hindistan dahil Güneydoğu Asya'ya kadar olan bölgelerde yaygın olarak görülmektedir. Bu ülkelerin çoğunda farklı talasemi ve hemoglobin çeşitleri için genetik değişkenlik sıklığı yüksektir (16). Dünyada taşıyıcı sıklığı değişik bölgelerde %2-25 arasında değişmektedir (9). Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığı ortalama %2 olup bu sayı bazı bölgelerde %10'a kadar çıkmaktadır (17). Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin (UHK) verilerine göre; Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerindeki 16 merkezde, toplam 377.339 sağlıklı kişinin taranması ile son beş yılda belirlenen oranlar % 0.7-13.1 arasındadır. (18)

2.4. Talasemi Tanı:

Talasemi major genellikle 6 ay 2 yaş arasında; ağır anemi, hafif sarılık ve hepatosplenomegali ile bulgu verir. Talasemi intermediada da benzer klinik vardır ancak klinik bulgular daha hafiftir ve daha ileri bir yaşta ortaya çıkar. Taşıyıcılar genellikle asemptomatiktir, bazen hafif anemi olabilir (11).

Eritrosit indeksi mikrositer anemi lehinedir. Talasemi major de Hb seviyesi 7 g/dl den düşüktür, MCV 50 -70fl, MCH 12-20 pg arasındadır. Talasemi intermedia da ise Hb düzeyi 7-10 gr/dl arasında, MCV 50-80 fl arasında ve MCH 16-24 pg arasındadır.

Talasemi minör hafif anemi, düşük MCV ve MCH, yüksek HbA2 ile karakterizedir (13).

Periferik yaymada; etkilenen bireylerde eritrositlerde morfolojik değişiklikler (mikrositoz, hipokromi, anisositoz, poikilositoz), bazofilik noktalanma ve hedef (target) hücreler görülür. Çekirdekli eritrositler (eritroblast) sayısı aneminin derecesine bağlı olarak ve splenektomi sonrası belirgin artış gösterebilir. Taşıyıcıların periferik yaymasında talasemi major ve intermedialı hastalarinkine benzer fakat daha hafif bulgular görülürken, eritroblast görülmez (11).

Kalitatif ve kantitatif Hb analizi mevcut Hb miktarı ve türünü tanımlar Hemoglobin analizi için; selüloz asetat elektroforezi ve DE-52 Mikrokromatografi veya HPLC (High Performance Liquid Chromatography) kullanılır (11).

Hemoglobin paterni talasemi türüne göre değişir. Homozigot β^0 talasemide HbA yoktur ve HbF toplam hemoglobinin ortalama % 92 ile %95'ini oluşturur. Homozigot β^+ talasemide ve β^+/β^0 genetik heterojenitede HbA seviyesi %10 ile %30 arasında, HbF seviyesi %70-90 arasında değişir. HbA2 düzeyi, homozigot beta talasemilerde değişken olup beta talasemi minörde artmıştır(11).

2.4.1.Moleküler Tanı

Toplumların sınırlı sayıda mutasyonlara sahip olması genetik testlerin kullanımını önemli oranda kolaylaştırmıştır. Yaygın görülen mutasyonlar PCR bazlı sistemlerle taranır (42). IVS-I-110 Türkiye'de en sıklıkla rastlanan β -talasemi mutasyonudur (%40); bunu IVS-I-6, FSC-8, IVSI- 1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39,-30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (40,41).

2.5. Talasemi Klinik ve Komplikasyonlar:

Klinik belirtilerine göre beta talasemiler; talasemi trait, talasemi minör, talasemi intermedia ve talasemi major olmak üzere dört başlık altında toplanmaktadır (1). Ayrıca hastalığın klinik ağırlığını belirlemede sadece β globin sentezi değil, α globin genlerinin sentezindeki dengesizlik de çoğunlukla etkilidir. Beta talasemi ile birlikte alfa talasemi mutasyonu bulunan, homozigot ya da heterozigot talasemi hastalarında klinik nisbeten daha hafif seyir gösterebilir (1).

Hafif veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya heterozigot beraberliği, talasemi intermedialı hastaların çoğunda altta yatan moleküler patolojidir. Beta talasemi intermedia da klinik heterojen olup, ağır olgularda transfüzyon 2-6 yaşlarında başlayabilmektedir. Transfüzyon gereksinimleri talasemi majorlu hastalardaki gibi düzenli olmasa da, çoğunlukla vardır. Kliniği hafif olgular erişkin döneme kadar transfüzyon almadan gelebilmektedir. İnefektif eritropoez ve buna bağlı olarak splenomegali talasemi intermedialı hastalarda da gelişebilmekte, bunun sonucunda da anemi ve transfüzyon ihtiyacı belirginleşebilmektedir (19).

Talasemi majorlu bebekler doğumda genellikle normaldir. Anemi ve anemiye bağlı semptomlar çoğunlukla yaşamın ikinci 6 ayında belirlemektedir, transfüzyonlar, mutasyona ve fetal hemoglobin üretim kapasitesine bağlı olarak değişmekle birlikte yaşamın 2. ayı ile 2. yılı arasında nadiren daha geç yaşlarda gerekli olmaktadır. Hastalar sıklıkla; halsizlik, iştahsızlık, beslenme güçlüğü, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişmede gecikme, karın şişliği sık enfeksiyon gibi bulgular ile hastanelere başvururlar. Hastalara kan transfüzyonu yapılmaz ise anemi belirginleşir kalp yetmezliği tablosu gelişir ve hastalar kalp yetmezliğinden erken dönemde kaybedilirler. Dalak büyüklüğü hipersplenizme yol açar, buna bağlı olarak pansitopeni gelişebilir ve enfeksiyonlara yatkınlıkta artış gözlenir (1,20).

Beta talasemi majorlu hastalarda artan gastrointestinal demir emilimi ve düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi, organ yetmezliklerine yol açan bir diğer etkidir. Günümüzde standart tedavi olarak uygulanan; kan transfüzyonları ile birlikte düzenli demir şelasyon tedavisi sonucu hastalarda görülen klinik bulgular azalmaktadır (2,11).

Transfüzyonlarla kazanılan demir önce makrofajlar tarafından depolanır. Makrofajların depolama kapasitesi aşılnca demir, dolaşıma salınır. Aşırı demir birikimi olan olgularda, transferrinin demir taşıma kapasitesi aşılmakta ve transferine bağlı olmayan demir (serbest demir, non-transferrin bound iron, NTBI) oluşmaktadır (8). Parankimal hücreler içinde, sitoplazmik “iron responsive protein” (IRP) tarafından kontrol edilen labil demir havuzu da, aşırı demir yükü varlığında, NTBI'nın doğrudan hücre içine girişi ile kontrolsüz bir şekilde genişler. Hücre içinde labil demir, serbest radikal toksisitesine ve doku hasarına neden olur. Kararsız demir havuzunun kontrol edilemez genişlemesi, serbest oksidatif radikal oluşumunu başlatarak demir toksisitesine

neden olur. Demir yükü olan olgularda, bu parankimal değişken demir havuzu, şelasyon tedavisinin başlıca hedeflerini oluşturmaktadır (10,22). Demir yükünün saptanmasında serum ferritini, kardiak demir yükü ve karaciğer demir yükü kullanılmaktadır. Serum ferritini vücut demir depolarının en sık kullanılan dolaylı göstergesidir. Uzun süreli serum ferritin izlemi, vücut demir yükündeki dalgalanmalarla ilgili fikir vermektedir. Demir şelasyon tedavisiyle serum ferritin düzeylerinin 500-1000 ng/ml düzeyinde sürdürülmesi hedeflenmektedir (44).

Kan transfüzyonları ile hastaların normal fizik aktiviteleri sağlanmaya, büyüme geriliği, yüz ve baş kemiklerindeki değişiklikler ile kalp genişlemesi azaltılmaya çalışılır. Yinelenen transfüzyonlara bağlı gelişen demir birikiminin önlenmesi ve buna bağlı komplikasyonların azaltılması için vücuttan demiri uzaklaştırıcı tedavi başlanır (2).

2.5.1.Kardiak Komplikasyonlar

Talasemi majorlu hastalarda önde gelen ölüm nedenleri kardiyak komplikasyonlara bağlıdır (23). Talasemi majorde kardiyak komplikasyonların başlıcası demir birikimine bağlı gelişen kalp yetmezliğidir (24). Demir birikimi sonucunda atrial ve ventriküler boşluklarda dilatasyon, kalp kaslarında kalınlaşma ve bunlara bağlı olarak kalbin ağırlığında artış olabilir. Demir, incelemelere göre önce miyokarda birikmeye başlamakta daha sonra his-purkinje etkilemektedir (8,21).

Kardiyak komplikasyonlar, gelişen tedavilere rağmen hala önde gelen ölüm nedenidir. Yaşam beklentisi kardiyak etkilenmeye bağlı mortalitenin azalması oranında artmaktadır (25).

Biriken demire bağlı gelişen kardiyomiyopati yavaş ilerler ve kardiyak bulguların belirmesi genellikle onlarca yıl sonra olur (26). Ferritin düzeyi sürekli 2500 ng/ml'nin üstünde olan hastaların %75'inde kardiyak etkilenme görülürken, ferritin düzeyi 1000ng/ml'nin altında olan hastalarda kardiyak etkilenme oranı daha azdır (27,28). Kalp tutulumu; her iki ventrikül, baskın olarak sağ veya sol ventrikül tutulumlarının olduğu farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır (29). Tüm bu klinik durumlarda; ventriküler dilatasyon, ventrikül duvarında azalmış kontraktilite ve restriktif özellikler birlikte (30). Ferritin düzeyi ile kardiyomiyopati ilişkisi bilinmesine karşın bazı çalışmalarda düşük serum ferritin seviyelerine sahip hastalarda da kardiyomiyopati

gelişebildiği gözlenmiştir, bu da tek başına serum ferritin seviyesinin kardiyak demir birikimini göstermede yetersiz kalabileceğini göstermektedir (33).

Kardiyak demir birikimi üç farklı şekilde karşımıza çıkabilmektedir:

- 1- İzole Kardiyak Siderozis: Diğer kardiyomiyopati şekillerinin belirtileri olmadan kardiyak magnetik rezonansla gösterilen miyokardiyal demir birikimi.
- 2- Erken Kardiyomiyopati: Hafif sağ ve/veya sol ventrikül disfonksiyonu (miyokardiyal sideroz ilişkili yada ilişkisiz)
- 3- Aşık Kardiyomiyopati: Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı olarak tanımlanır:

- A) Konjestif kalp yetmezliği hikayesi
- B) NYHA (New York Heart Association) Class II-IV konjestif kalp yetmezliği semptom yada bulgularının varlığı
- C) Sağ ve/veya sol ventrikül ileri disfonksiyonu
- D) Aritmiler (sadece isole myokardiyal sideroz veya erken kardiyomyopati ile ortaya çıkabilmektedir) (32).

Kardiyak demir yükünü belirlemede miyokardiyal demir birikimini ölçen noninvazif teknikler kullanılmaktadır. T2* kardiyak MR'da kardiyak relaksasyon parametrelerinin kısılması, kalpte demir birikiminin erken bulgusudur. T2* kardiyak MR'ın demir duyarlılığı yüksek, artefakt olasılığı düşüktür. Çekim süresi klasik T2 MR'a göre daha kısadır (109). T2* MR'ın 20 ms üzerinde bulunması, demir birikimi açısından kalbin normal olduğunu gösterirken, 20 ms nin altındaki değerler demir birikiminin başladığını, 10 ms nin altındaki değerler ise şiddetli demir yüküne işaret etmektedir. Kalp yetmezliği bulunan talasemik olguların çoğunda, T2* MR ağır demir birikimine işaret etmektedir. Buna karşın, karaciğer (R2 MRI) ve kalp demir birikimi (MRI T2*) arasında anlamlı ilişkinin bulunmadığı çalışmalar vardır. Bazı olgularda karaciğer demir yoğunluğu düşük iken şiddetli kardiyak demir birikimi gözlenmiştir. Serum ferritin düzeyi ve karaciğer demir yoğunluğu ile kardiyak fonksiyonlar (sol ventrikül EF) arasında da anlamlı ilişkinin bulunmadığını gösteren çalışmalar vardır (22,26,34,109).

2.5.2. Hepatik Komplikasyonlar:

Hepatomegali; talasemi majorlu hastalarda ekstra medüller hematopoez sonucu erken dönemde gelişebilmektedir. Artan demir yüküne bağlı olarak önce kupffer hücrelerinde sonra parankim hücrelerinde demir birikimi görülür. Karaciğer fibrozu; yaş, transfüzyon miktarı, karaciğer demir konsantrasyonu ile direkt ilişkili olarak gelişir. Transfüzyonlarla geçen hepatit etkenleri karaciğer işlev bozukluğu, fibroz ve siroza yol açan diğer etkenlerdir (8,31).

2.5.3.Endokrin Komplikasyonlar:

2.5.3.1. Büyüme ve Gelişme:

Düzenli transfüze olan talasemi majorlu hastalar büyüme geriliğinden nispeten korunmaktadır. Ancak anemiden korunulmasına karşın bu hastalarda düzenli şelasyon kullanılmamasına bağlı olarak da büyüme hormonu üretiminde bozukluklar olabilmektedir (31). Büyüme geriliği, kronik hastalıkla birlikte bozulmuş insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve bozulmuş büyüme hormonu aktivitesine bağlıdır (37,38). Büyüme geriliği olan hastalar eksik hormonun yerine konulmasından fayda görebileceği için talasemi majorlu hastaların endokrinolojik yönden ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir (11).

2.5.3.2. Puberte:

Bir çok hastada puberte doğal seyrinde gelişir. Puberte gecikmesi primer veya sekonder gonadal yetmezliğe bağlıdır (39). Puberte gecikmesi demir toksisitesinin ilk belirtisi olabilir. Gecikmiş puberte özellikle büyüme geriliği de olan hastalarda daha sık görülür. Kızlarda göğüs gelişimi normal zamanında olabilmekle birlikte, menarş sıklıkla gecikmektedir. Birçok kız hastada ise yetersiz şelasyon tedavisi, puberte dönemini normal olarak geçirse bile uzun dönemde sekonder amenore gelişimine neden olmaktadır. Gecikmiş puberteden sıklıkla hipotalamohipofizer aks disfonksiyonuna bağlı gelişen hipogonadizm sorumludur (8,31).

2.5.3.3. Pankreas:

Diabetes mellitus talasemi majorlu hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. İnsülin yapımındaki yetersizlik ve/veya insülin direncine bağlı olarak gelişir. Glukoz intoleransı çoğunlukla; uygulanan transfüzyon sayısı, yaş ve genetik yapı ile ilişkilidir (31)

2.5.4.İskelet Sistemi:

İskelet sistemindeki değişikliklere genellikle kemik iliği hiperplazisi neden olur. Hemoglobin düzeyi normal sınırlarda tutulanlarda hematopoez baskılanabilmekte ve kemiklerde meydana gelen değişiklikler engellenebilmektedir. İskelet sistemindeki değişikliklerin baskılanabilmesine karşın osteoporoz düzenli transfüzyon alan hastalarda da sık görülmektedir. Radyolojik bulgular genellikle bir yaşından itibaren ortaya çıkmaktadır (31). Hastaların kraniofasyal kemik yapılarında; vertikal diploe mesafesinde belirginlik, mandibuler yönde büyüme, kesici dişlerde belirginlik, frontal kemikte genişlik ve nazal kavitede darlık ortaya çıkmaktadır (35,36). Talasemi hastalarında kırık oranı %12.1 olarak bildirilmiştir. Bu oran genç hastalarda %2.5 iken, 20 yaşın üzerinde %23'lere ulaşabilmektedir. Kemik deformiteleri, skolyoz, uzun kemiklerin korteksinde incelme ve osteoporoza bağlı kırıklar sık görülür (37,38).

2.6. Beta Talasemi Tedavi:

2.6.1. Transfüzyon:

Talasemi majorlu hastaların tedavisindeki temel nokta düzenli eritrosit transfüzyonu ve şelasyon tedavisidir (18). Transfüzyon tedavisine başlanan hastalarda hemoglobin düzeylerinin yükselmesiyle hipoksi önlenir. Ayrıca masif eritroid seri aktivitesi ve intestinal demir emilimi azalır. Transfüzyon ve şelasyon tedavilerinde amaç; hastada normal fiziksel görünüm, büyüme ve cinsel gelişme, kaliteli bir psikososyal yaşam, komplikasyonların önlenmesi ve/veya ertelenmesini sağlamaktır (11,18).

Özetle transfüzyonun amaçları; aneminin düzeltilerek doku hipoksisinin azaltılması, eritropoezin baskılanması, demir absorpsiyonunun inhibisyonudur. Talasemi tanısı doğrulanmış hastalarda transfüzyona başlama kararı derin aneminin varlığına bağlıdır. Farklı transfüzyon rejimleri ortaya atılmıştır ama yıllar içinde transfüzyon öncesi hemoglobinin 9-10 gr/dl, transfüzyon sonrası hemoglobinin 13-14 gr/dl olduğu transfüzyon şekli kabul görmüştür. Bu düzeyde istenen hayat kalitesi sağlanır, büyüme bozukluğu, organ hasarı ve kemik deformiteleri önlenir (9,43). Transfüzyon sıklığı genellikle 2 ile 4 hafta arasındadır. Kısa aralıklarla transfüzyon genel kan ihtiyacını azaltabilir fakat hayat kalitesini olumsuz etkilediği için çoğunlukla tercih edilmez. Transfüze edilecek kan miktarı; hastanın hemoglobin seviyesine, ağırlığına ve hedef hemoglobin düzeyine bağlı olarak değişir (9). Genel olarak transfüzyon miktarı kan

hacminde hızlı artışı önlemek için 15-20ml/kg/gün'ü geçmemeli ve transfüzyon hızı 5ml/kg/sa'den fazla olmamalıdır. Transfüzyon tedavisinin etkinliğini izlemek için, transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin düzeyi, verilen eritrosit süspansiyonunun miktarı ve hematokrit düzeyi, transfüzyon aralığı, hemoglobindeki günlük düşüş gibi ölçütler kullanılmaktadır. Bu ölçümlerle hastanın transfüzyon gereksinimi ve alınan demir miktarı gibi iki önemli parametre hesaplanır. Transfüze edilen talasemi hastalarının monitorizasyonu için kullanılan özel bilgisayar programı (Webthal) geliştirilmiştir (44). Eritrosit transfüzyonu, talasemi hastaları için hayat kurtarıcı olmasına rağmen bir dizi komplikasyonların gelişmesinden sorumludur. Hastaları mevcut risklere karşı korumak için çeşitli önlemler alınmalıdır. Vücutta demir birikimi komplikasyonlar içinde en belirgin olanıdır. Oluşabilecek diğer komplikasyonlar **tablo 2.1 de** özetlenmiştir.(11)

Tablo 2.1.Beta Talasemi Hastalarında Transfüzyon Komplikasyonları (11)

Demir aşırı birikimi	
İnfeksiyonlar	Sık -Viral (HIV, HCV, HBV, HTLVI, Batı Nil) -Bakteriyel -Parazitik Nadir -Creutzfeld-Jacob sendromu -Yeni tanımlanan patojenler
Hemolitik Reaksiyonlar	Akut hemolitik reaksiyonlar Geç hemolitik reaksiyonlar Otoimmün hemolitik anemi
Non-Hemolitik Reaksiyonlar	Alerjik ve anaflaktik reaksiyonlar Febril non-hemolitik reaksiyonlar Transfüzyon-ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) Transfüzyon-ilişkiligraft-versus-host hastalığı Aşırı yüklenme Post-transfüzyon purpura

2.6.2. Splenektomi:

Splenektomi gereksinimi talasemi majorlu hastalarda öncesine göre azalmıştır. Masif splenomegaliye bağlı gelişen hipersplenizm (splenomegali ve bisitopeni ya da pansitopeni birlikteliği) ve transfüzyon gereksiniminde artış durumlarında Splenektomi yapılır. Yılda 200-250ml/kg'ı aşan transfüzyonlarda splenektomiden fayda görüldüğü tesbit edilmiştir. Splenektomi sonrası birkaç yıl taransfüzyon gereksinimi azalmaktadır (31).

Splenektomi sonrası özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına karşı yatkınlık arttığı için operasyon sıklıkla 5 yaş sonrasına ertelenmektedir. Hastalar splenektomi öncesi kapsüllü bakteri enfeksiyonlardan korunma amacıyla aşılmalıdır. Aşının koruyucu olmadığı suşlara karşı korunabilmek için de özellikle küçük yaştaki hastalara antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır (31).

2.6.3. Şelasyon:

Düzenli kan transfüzyonları hayat kurtarıcı olmakla birlikte 1 ünite kan transfüzyonu ile vücutta 200 mg demir girer. Çocuk ve erişkinlerde demir birikiminin ana nedeni düzenli kan transfüzyonudur. Transfüzyonlarla vücutta yılda yaklaşık 4-8 gr, artmış emilimle yılda 1-2 gr demir birikir. Vücutta fazla demiri uzaklaştıran bir mekanizma olmadığından artan demir depo edilir. Artan demir hücrede hidroksi radikalleri oluşturarak membran hasarına, protein denatürasyonuna ve hücre ölümüne neden olur. Çeşitli organlarda biriken demir biriktiği organ disfonksiyonuna neden olabilir. Tedavi edilmeyen demir yükünün riskleri çocuk ve erişkinde aynıdır. Şelasyon tedavisi almayan hastalar kalpte oluşan demir birikimine bağlı olarak hayatın 2 ya da 3. dekadında kaybedilirler. Şelasyon zamanında başlanır ve düzenli uygulanırsa hastalar 50 ve üstü yaşlara kadar yaşarlar. Şelasyon tedavisinin amacı serbest demir havuzunu (hücre dışında transferine bağlı olmayan demir) ve çeşitli organlarda ferritin ve hemosiderin olarak depo edilmiş demiri azaltmaktır. Şelasyon tedavilerinin geliştirilmesinde kalp demirinin azaltılması en fazla önceliğe sahip hedefdir.(45)

Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 ng/ml seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir. Serum ferritin seviyelerinin 15 yıl boyunca, ölçümlerin 2/3'ünden fazlasında 2500 ng/ml'nin

altında olduğu olgularda, kardiyak hastaliksız yaşam şansı %91 iken, 2500 ng/ml'nin üstünde bulunanlarda %20 olarak bulunmuştur (22,27).

2.6.3.1. Desferroksamin (DFO):

Demir yükünün tedavisinde kullanılan ilk ilaç desferroksamindir. Oral emilimi olmadığı için parenteral kullanılır. Taşınabilir pompa aracılığıyla haftada 5-7 gece, 8-12 saatlik cilt altı infüzyon şeklinde verilir. Ortalama doz çocuklarda 20-40 mg/kg, erişkinlerde 30-50 mg/kg'dır (9,43). DFO'nin 1970'lerin ortalarında şekillenen uygulaması talasemik olguların yaşam süre ve kalitelerini iyileştirmede dönüm noktası olmuştur (22,27,46,61,62).

Desferroksaminle demir atılımı esas olarak idrardan olsa da yüksek dozlarda demir atılımı öncelikle safra yoluyla olur. Desferroksamin mesylate (desferal) fazla demiri uzaklaştırmada genel standart tedavidir, bu nedenle şelatörlerin etkinliğine desferroksaminle karşılaştırılarak bakılır. DFO öncesi dönemde hastaların ortalama yaşam süresi 16 yaş iken, DFO sonrası dönemde yaşam süresi 3-4. dekada kadar uzamıştır (45,47,48). DFO'nun erken ölümleri önlediği ve uzun vadede yan etkilerinin az olduğu gösterilmiştir, ancak plazma yarı ömrü kısa olduğundan pompa ile cilt altı sürekli infüzyon verilmesi veya port-a-catch aracılığıyla devamlı intravenöz uygulama gerekmektedir. Kullanımındaki bu zorluk nedeni ile hastalarda yüksek oranda tedavi uyumsuzluğu görülmekte ve bu durum tedavinin başarısını düşürmektedir. DFO'nun yan etkileri: lokal cilt reaksiyonları, aşırı duyarlılık, göz ve kulak toksisitesi, iskelet bozuklukları, yersinia enterokolitika enfeksiyonu, nadiren anaflaksi, pulmoner fibrozis ve renal bozukluklardır. Bu yan etkiler sıklıkla doz bağımlıdır (45). Oküler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelineye kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır. DFO kullanımı beta talasemi olgularında genellikle demir yükünü azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. DFO kullanımına bağlı distal ulnar, radial ve tibial metafizlerde radyolojik anomaliler tanımlanmıştır (22). DFO kullanımındaki zorluk, tedavi başarısını olumsuz etkilediğinden ağızdan alınacak şelatör tedavisi arayışı süregelmiştir (45).

2.6.3.2.Deferipron (DFP):

Ağızdan etkili ilk demir şelatörüdür. İnsanlarda klinik kullanımı 1987 yılında başlamıştır. Üç şelatör molekülü bir demir atomu bağlar. Emilimi hızlıdır ve %75 i ilk 24 saatte idrarla atılır. Desferroksamine benzer etkinliği gösterilmiştir. Etkisi esas olarak transferine bağlı olmayan demirin mobilizasyonu ve atılımı şeklindedir. Karaciğerdeki demiri 75mg/kg/gün dozda etkin olarak azalttığı gösterilmiştir. Tek başına ya da DFO ile birlikte kullanılabilir. Kardiyak T2* MRI ile yapılan değerlendirmede DFO'ya göre kardiyak demiri uzaklaştırmakta daha etkin olduğu gösterilmiştir. Deferipron ve desferoksaminin 1 yıllık etkinlikleri değerlendirildiğinde ferritin düzeylerindeki azalma farksız bulunmuştur. DFP+DFO kombinasyonu ile deferipron karşılaştırıldığında demir atılımı deferipron grubuna göre daha fazla olmakla birlikte şelasyon etkinliği açısından her iki grupta anlamlı fark bulunmamıştır (45).

DFP'nin en ciddi yan etkisi agranulositozdur. Genellikle tedavinin ilk aylarında ve splenektomili olmayan olgularda daha sık tanımlanmaktadır bu nedenle DFP kullanımı sırasında 7-10 gün aralarla kan sayımı kontrolü yapılması gerekir (22,49). DFP'nun en sık yan etkisi ise bulantı ve kusmadır(57). Bulantı ve kusmanın tüm önlemlere karşın ısrarla devam etmesi, ilacın sonlandırılmasına neden olabilir (22).

2.6.3.3.Deferasiroks (DFX):

Tridentat bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül DFX gerekmektedir. Ağızdan alındıktan sonra hızla emilir. Demir için yüksek derecede seçicidir. Yarılanma ömrü 11-19 saattir. Uzun yarılanma ömrü nedeni ile günde tek doz alınması uygundur. Etkisi desferroksamine eşittir. DFO demiri esas olarak barsaklardan bir kısmında böbreklerden atar, DFX ise demirin nerdeyse tamamını barsaklar yoluyla atar. Bu iki şelatörün vücutta aynı yerde biriken demiri mi, yoksa farklı yerlerde biriken demiri mi uzaklaştırdığı bilinmemektedir. Eğer aynı yerdeki demir havuzuna etki ediyorlar ise kombine tedavide DFX ve DFO'nun birlikte kullanımının yararı olmayacaktır (45). Talasemi majorlu 192 hastada 1 yıllık prospektif çalışma sonunda deferasiroks 32,6 mg/kg/gün dozunda kullanımı ile kardiyak demir birikiminde azalma görülürken sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerinde değişiklik olmadığı görülmüştür (50). DFX'in yüksek lipofilik özelliğinden dolayı kalp ve kan beyin bariyerini geçmesi beklenir. 2 yaşın üstündeki tüm hastalarda kullanılabilir. Sık

görülen yan etkiler; serum kreatinin düzeyinde hafif artma, deri döküntüsü, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkileridir. Deri döküntüsü ve gastrointestinal semptomlar zamanla gerilerken, kreatinin seviyesindeki artış doz azaltılmasını gerektirebilir. Yetersiz dozlarda karaciğer demir yükü arttığından karaciğer enzimleri yükselebilir bu durumda DFX dozu artırılmalıdır. Sağrlık, katarakt gelişimi, gibi yan etkiler DFO ve DFX’de aynı bulunmuştur. Çalışmalarda 20-30mg/kg desferasiroxun desferoksamine benzer etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Deferasiroxun diğer şelatörlerle kombine kullanıldığı çalışmalar yapılmaktadır (45).

Gelişmekte olan ülkelerde şelasyon tedavisi hastada risk-yarar değerlendirmesi ve tedavi maliyeti göz önüne alınarak yapılmalıdır. Gelecekte şelatör tedavilerinin monoterapiden çok kombine olacağı düşünülmektedir (45).

2.6.4. Allojenik Kök Hücre Nakli:

Kemik iliği nakli talasemi majorlu hastalardaki tek küratif tedavidir. İlk kez 1981 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından başarıyla uygulanmıştır (52). Lucarelli ve arkadaşları geniş seriler üzerinde yaptığı çalışmalarda talasemik hastalarda üç risk faktörünün göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır bunlar: hepatomegali, hepatik fibrozis varlığı ve demir Şelasyon tedavisi almış olmaktır. Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup Hastalar: Risk faktörlerinden hiçbiri yok,
2. Grup Hastala: 1-2 risk faktörü olanlar,
3. Grup Hastalar: Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.

Lucarelli G. ve arkadaşlarının “Pesaro Kriterleri” olarak bilinen hastaları transplantasyon öncesi değerlendirme kriterleri, birçok merkez tarafından uygun bulunarak günümüzde transplantasyon öncesi sınıflama için yaygın olarak kullanılmaktadır (51,52).

2.7. Ferritin:

Ferritin, demir depolama ve serbest demiri bağlayarak toksisitesini azaltan protein yapıda moleküldür. Bir ferritin molekülü; ortalama 2500 Fe³⁺ iyonu içeren ferikhidroksifosfat yapısında bir çekirdek ve onun etrafını saran 24 alt birimi olan apoprotein kabuktan oluşur (53,54,60). Ferritinin H ve L alt tipleri vardır, H (ağır) alt

tipi başlıca demir metabolizması aktif olan dokularda bulunurken L (hafif) alt tipi daha stabildir ve demirin uzun süreli depolanmasında kullanılır, başlıca bulunduğu organlar karaciğer ve dalaktır (55).

Plazma ferritin düzeyi hücrel ferritin miktarı ile orantılıdır, plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır (54,56). Ancak ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktandır ve düzeyi, demirden bağımsız olarak; enflamatuvar olaylardan, malignitelerden ve karaciğer hastalıklarından etkilenir. Buna rağmen uygulaması kolay ve güvenilir bir test olduğu için seri ölçümlerle talasemi hastalarında şelasyon tedavisinin etkinliğini izlemede kullanılır (11).

Ferritin; vücutta demir birikiminin izleminde en yaygın kullanılan biyokimyasal göstergedir. Çalışmalar sonucu filebotomi yapılan hastalarda, serum ferritin düzeyinin hemokramatozide yüksek duyarlılığa sahip olduğunu görülmüştür (3). Yapılan çalışmalarda sürekli yüksek (>2500ng/ml) ferritin düzeyi olan hastalarda kardiyak etkilenme oranı yüksek(%75) bulunmuşken (27), buna karşın ferritin düzeyi nispeten düşük (<1000ng/ml) hastalarda kalp yetmezliği olasılığı düşük bulunmuştur (28). Fakat şelasyon tedavisi alan ve kalpte demir birikimi olan talasemi hastalarında ferritin düzeyi ve kardiyak MRI kıyaslandığında ferritin kardiyak etkilenmede prediktif değerinin düşük olduğu görülmüştür (33,58,59).

2.8. N Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP):

BNP (Brain Natriuretic Peptide) 32 aminoasitten oluşan polipeptit yapıda moleküldür. Temel olarak kalp kası hücrelerinden salgınır. Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "prokürsör BNP" şeklinde hızlı salgınır, daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32-aminoasitten oluşan BNP molekulu oluşur(63). BNP sentez yan ürünü olan NT-proBNP, BNP'den daha kararlı ve uzun yarı ömürlüdür (64). Natriüretik peptidlerin yıkımıyla ilgili olan NPR-C (Natriuretic Peptide Receptor Type C) reseptörleri daha çok böbrekte ve kan damarlarında bulunduğu için yıkım daha çok bu bölgelerde gerçekleşir, ayrıca natriüretik peptitler, akciğer ve bobreklerde bulunan nöral endopeptidaz tarafından da enzimatik olarak yıkılır (68).

BNP, santral sinir sistemi ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sıvı elektrolit dengesini sağlamakta rol oynar. Özellikle volüm fazlalığı durumunda

BNP'nin vazodilatatör etkisi belirgindir ve kan basıncında düşüşe neden olur. Biyolojik etkileri; diürez, vasodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonu yoluyla ortaya çıkmaktadır (66,67).

Artmış duvar gerilimi pek çok kalp hastalığının ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik göstergesi olarak kabul edilebilir. BNP'nin kan düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (65).

BNP ve NT-proBNP asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda erken dönemde artan biyolojik markerlardır (69). Talasemi majorlu hastalarda sağlıklı bireylere göre NT-proBNP düzeyleri yüksek bulunmuştur. NT-proBNP yüksekliği hayatın ilk 3 dekadında konvansiyonel doppler bulguları bozulmadan saptanmaya başlar, bu nedenle NT-proBNP'nin Talasemi Majorlu hastalarda prognostik değeri olduğu söylenebilir (7). İzole diyastolik disfonksiyonu olan Talasemi Majorlu hastalarda doppler eko endeksleriyle NT-proBNP düzeyleri arasında ilişki olduğu görülmüştür (70,71). NT-Pro BNP; serum düzeyleri sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan talasemi major tanımlı hastalarda kalp yetmezliği gelişmeden arttığı için, tedavinin planlanmasında göz önüne alınması gerekebilir (7)

2.9. QT Dispersiyonu:

Standart yüzeyel elektrokardiyografide derivasyonlar arasında ventriküler repolarizasyon süreleri arasında farklılık olabileceği bilinmektedir (76). Standart yüzey EKG'de en uzun ve en kısa QT aralığının arasındaki fark olarak tanımlanan QT dispersiyonu, ventriküler repolarizasyonunun heterojenitesini gösteren bir parametredir (72,73). QT dispersiyonunun; akut koroner sendromlar, ventriküler aritmiler ve kardiyak otonomik nöropatinin de içinde bulunduğu çeşitli hastalıklarda artış gösterdiği görülmüştür (77,78,79). Bugün QT süresindeki uzama gibi QT dispersiyonunun da ventriküler repolarizasyonun bölgesel heterojenitesine bağlı olduğu ve dolayısıyla miyokardın elektrikselsel instabilitesine işaret ettiği kabul edilmektedir (82).

QT dispersiyonunun normal ve anormal değerlerini ayırmak oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni normal değerler olarak belirtilen rakamların geniş bir aralıkta (28.7 ± 9.2 ile 71.7 ± 7 msn) dağılması ve anormal değerlerle çakışmasıdır (80). Henüz tam kabul görmemiş olmakla birlikte Macfarlane ve arkadaşlarının sağlıklı kişi ve

koroner arter hastalığı olan hastaları içeren ve QT dispersiyonunu otomatik olarak ölçtükleri çalışmalarında 50 ms'n'lik bir dispersiyonun normalin üst sınırı olarak kabul edilebileceğini önermişlerdir (81,82)

QT dispersiyonu akut koroner sendromlar, dilate kardiyomyopati, hipertansiyon ve Kawasaki gibi bir çok kardiyak hastalıkta uzamış bulunmakla birlikte, diyabetik hastalarda, Behçet hastalarında, genel anestezi altındaki hastalarda ve subaraknoid kanamalı hastalarda arttığı gösterilmiştir (82). Ülger Z. ve arkadaşlarının talasemi major tanılı 62 hasta ile yaptıkları çalışmada da QT dispersiyonu normal popülasyona göre artmış olarak bulunmuştur(83).

2.10. Kalp Hızı Değişkenliği:

Sempatovagal aktiviteye bağlı olarak kalp hızında fizyolojik değişiklikler görülebilir. (84). Sinüs hızında zaman içinde meydana gelen siklik değişiklikler ya da dalgalanmalar kalp hızı değişkenliği olarak tanımlanır (85). Otonom tonustaki dalgalanmalara kardiyak yanıtları araştırmada kalp hızı değişkenliği umut verici bir yöntem olarak görülmektedir (85,86). Akut miyokard infarktüsü sonrası KHD'deki azalmanın, mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğunu düşündüren çalışmalar vardır (4,87). Sempatik-parasempatik regülasyonda bozulmanın göstergesi olarak KHD analizi, kardiyak otonom tonusun ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (84,86).

KHD ölçümü genellikle holter monitarizasyon sırasında elde edilen kayıtlarla yapılır. Holterdeki veri işlem programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R intervalleri bilgisayarda KHD ölçümünde temel alınır (4,85,89). KHD zaman ve frekans ölçümlerine göre iki ana yöntemle yapılır (90,91). Zaman bazlı yöntemler, 24 saatlik EKG kayıtlarında normal vurular arasındaki intervallerin analizine dayanır. Sinoatriyal noddan ardısıra çıkan iki normal atım arasındaki intervaller değerlendirilir (4). Frekans bazlı yöntemlerde ise değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından yararlanılarak kalp hızındaki tüm değişim miktarları hakkında bilgi edinilir. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Temel ilkesi basit olmasına rağmen teknik açıdan karmaşık ölçümlerdir (4). Sık kullanılan zaman bazlı KHD zaman ölçütleri:

- Average NN: İki normal vuru arasındaki siklus uzunluğu

- SDNN: İnceleme süresince tüm NN intervallerinin standart sapması
- SDNN İndeksi: 5 dk'lık kayıtlardaki tüm NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
- SDANN: Çalışma süresince 5 dk'lık kayıtlardaki tüm ortalama NN intervallerinin standart sapması
- NN50: Tüm kayıt süresince aralarında 50 msn den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
- PNN50: NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
- rMSSD: 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü şeklindedir (4).

NN intervalinden doğrudan hesaplanabilen SDNN, SDANN, SDNN İndeksi kaba ve basit ölçümlerdir, diüurnal etkilenim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağılı kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. Bu ölçümlerde solunum, tilt ve valsalva manevrasına sekonder kalp hızındaki varyasyonlar değerlendirilebilir. NN intervalleri arasındaki farklılıklardan hesaplanan indeksler (rMSSD,pNN50) ise kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları yansıtırlar. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsızdırlar ve vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri yansıtırlar (4).

KHD ile ilgili pek çok kardiyak ve kardiyak olmayan konularda çalışma yapılmış olmasına rağmen klinik kullanımda iki alanda önemi ispat edilmiştir. Bunlar; akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirleme ve diyabetik nöropatide erken uyarıcı işaret olarak kullanımdır (4).

Talasemi majorlu hastalarda KHD'nin zaman ve frekans bazlı parametrelerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (92).

2.11. Mikrovolt T Dalga Alternanı {Microvolt T Wave Alternans (M-TWA)}

M-TWA (Microvolt T Wave Alternans), ventriküler aritmilere bağılı ani kardiyak ölüm riski olan hastaları belirlemede kullanılan yeni bir non-invaziv yöntemdir (96). M-TWA; birbirini izleyen vurular arasında T dalga amplitüdündeki mikrovoltluk değişimi gösterir (93). M-TWA ölçümü belirli kalp hızı aralığında yapılır, bu nedenle ölçüm; kardiyak pil, farmokolojik ajan veya egzersiz ile kalp hızı istenen düzeye getirildikten sonra yapılır (107).

Çeşitli faktörlerin ventriküler taşikardi gelişimine etkileri ile M-TWA oluşumuna etkileri paralel bulunmuştur. Özellikle kalp hızını artıran nedenler, koroner arter oklüzyon ve reperfüzyonu, sempatik sistem aktivasyonu yapan faktörler M-TWA oluşumunu artırırken, aksine ventriküler taşikardi riskini azaltan; adrenerjik sinir blokajı, vagal stimulasyon, sempatik denervasyon ve spinal kord stimulasyonu gibi faktörlerin M-TWA oluşumunu azalttığı gözlenmiştir (96,97,102,104,105). Kalp hızına etkili ilaçların da M-TWA oluşumunu etkilediği bilinmektedir(108).

M-TWA ve iskemik kalp hastalığı olan hastaların elektrofizyolojik çalışma sonuçları arasında uyum olduğu görülmüştür (96). Hayvanlarda koroner arterlerde oklüzyon yaratılarak, insanlarda anjioplasti sırasında myokardiyal iskemi provake edildiğinde M-TWA'nın arttığı görülmüştür (96,97). Yine M-TWA ile malign ventriküler taşikardilere duyarlılık arasında uyumluluk olduğu düşünülmektedir (93). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve diğer risk faktörleri ile ilişkili olmayan hastalarda M-TWA'nın ani kardiyak ölüm riskini belirlediğine dair kanıtlar elde edilmiştir (100,101,102,103).

Dilate kardiyomyopati hastalarda yapılan prospektif çalışmada M-TWA'nın ventriküler taşiaritmi yaşama riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (95). Buna karşın hipertrofik kardiyomyopati hastalarda yapılan bir çalışmada M-TWA, holter monitorizasyonda saptanan ventriküler aritmi ile ilişkili bulunmamıştır. Aynı çalışmada M-TWA'nın Hipertrofik kardiyomyopati hastalarda sabit bir fenomen olmadığı ve zamanla değişebildiği gösterilmiştir.(94)

Ani kardiyak ölüm riskinin tahminini için, yapılan birçok M-TWA çalışmasında, iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, iskemik ve non-iskemik kardiyomyopatilerde kalp hızını artırmak için egzersiz test kullanılmıştır(98,99). Yüksek kalp hızının durumlarda test yanlış sonuçlar verebildiği için, M-TWA'nın ölçümünün kalp hızı 125/dk düzeylerinde olduğunda yapılması önerilmektedir (106,107). Slawnych ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sınır değer 20µV alındığında test sensitivitesinin tüm gruplarda oldukça yüksek olduğu bulunduğu, testin pozitif prediktif değeri orta derece iken negatif prediktif değerinin oldukça yüksek (%98) bulunduğu bildirilmektedir (124).

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Araştırma Tipi:

Bu çalışma beta talasemi major tanıli hastaların; yaş, cinsiyet, ferritin düzeyleri, NT-proBNP düzeyleri, 12 derivasyonlu yüzey EKG ve 24 saat ritim holter kayıtlarının değerlendirilmesi sonucu elde edilen verileri karşılaştırılarak, geriye dönük (retrospektif) başlamış, olguların egzersiz sonrası modified moving average (MMA) tekniği ile mikrovolt T dalga alternansı (M-TWA) oluşumu araştırılarak kesitsel olarak sürdürülmüştür. Çalışmaya uygun olanlara T dalga alternansı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Dinamik EKG Laboratuvarında yapılmıştır.

3.2. Çalışma Grubu:

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda beta talasemi major tanısıyla tedavi gören hastalar alındı. Aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir:

- a. Talasemi major tanıli olması ve düzenli kan transfüzyonu alması
- b. Gönüllü oluru vermesi
- c. Hastaneye yatışı gerektirecek bir durumun olmaması
- d. 10 yaş üzeri olması
- e. Bilinen konjenital yada edinsel kalp hastalığı olmaması
- f. Kardiyotoksik ilaç yada madde kullanımı öyküsü olmaması
- g. Elektrolit dengesizliği olmaması

3.3. İzinler:

Çalışmaya alınmadan önce olgular ve aileleri araştırmaya ilişkin ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Araştırma ilk "Kardiyak MRI ile Belirlenmiş Demir Birikimi Olan Talasemi Major Tanılı Hastaların, Kardiyolojik Değerlendirilmesi" konu başlığıyla İ.Ü.İ.T.F. Dekanlığı Yerel Etik Kuruluna sunulmuş ve 06.08.2010 tarihindeki 03 sayılı toplantıda onay almıştır. Ancak kardiyak MRI değerlendirmesi noktasında yaşanan teknik sorunlar nedeni nedeniyle kardiyak MRI ile değerlendirme çalışmadan çıkarılmıştır. Proje ikinci kez İ.Ü.İ.T.F. Dekanlığı Yerel Etik Kuruluna sunulmuş ve 04.03.2011 tarihinde 05 sayılı toplantıda çalışmanın etik değerler içerisinde olduğuna dair onay almıştır.

3.4.Ölçümler:

3.4.1. Ferritin ve NT- Pro BNP:

Hastaların İ.Ü.İ.T.F. Merkez Biyokimya Laboratuvarında Roche HITACHI E-170 Cihazı ile modular analyticse-170 analizatöründe elektro chemiluminescent immunassay (ECLIA) metoduyla çalışılmış olan serum ferritin ve NT-proBNP sonuçları kaydedildi. NT-proBNP 125ng/ml nin üstünde pozitif kabul edildi.

3.4.2. QT Dispersiyonu:

Hastaların istirahat halinde 25mm/sn hız da çekilmiş 12 derivasyonlu EKG kayıtları incelendi. QT intervali tüm derivasyonlarda QRS kompleksinin başlangıç noktası ile T dalgasının sonu arasındaki mesafe olarak kaydedildi. U dalgasının bulunması durumunda T ve U dalgaları arasındaki kavsin bitiş noktası QT aralığının son noktası olarak kabul edildi. Her hastada QT aralığı hastanın kalp hızı dikkate alınarak Bazzet formülü ile düzeltilmiş QT (QTc) hesaplandı. QTc dispersiyonu (QTcd) ise herhangi bir derivasyonda maksimum QTc intervali ile minimum QTc intervali arasındaki fark olarak hesaplandı. QTcd 50ms ve üzerinde olduğu değerlerde pozitif kabul edildi.

3.4.3. Kalp Hızı Değişkenliği:

Hastaların; İ.Ü.İ.T.F. Kardiyoloji A.B.D. Laboratuvarında DMS CardioScan Holter System version 10.0 yapılmış 24 saat ritm holterlerindeki kayıtlarından, cihaz tarafından otomatik hesaplanmış zaman bazlı kalp hızı değişkenliği parametreleri (average HR, SDNN,SDANN , SDNN Index, rMSSD, pNN50) kaydedildi.

3.4.4. Mikrovolt T Dalga Alternansı {Microvolt T Wave Alternans (M-TWA)}

Olgularda M-TWA testi, İ.Ü.İ.T.F. Kardiyoloji A.B.D. Dinamik EKG laboratuvarında yapıldı. GE CASE Cardiosoft V 6.51 ECG Diagnostic System programı uyumlu koşu bandı üzerinde hastalar hedef kalp hızı olan 120-130/dk ya ulaşmaya kadar egzersiz yapmaları sağlandı. Egzersiz süresince hastaların 12 derivasyon EKG kayıtları alınmaya devam edildi. 5 dk aralıklarla tansiyonları ölçüldü. İstenen kalp hızına ulaşıldıktan sonra 3 dk boyunca kalp hızını istenen seviyede tutacak şekilde egzersize devam edildi. Egzersiz sonrası dinlendirilen hastaların kalp hızları başlangıç seviyesine dönünceye kadar kayıt alınmaya devam edildi. Kayıtlar otomatik sistemle modified moving

average (MMA) programı ile analiz edildi. T dalga alternans amplitüdü 20 μ V un üzerinde olduğunda test pozitif kabul edildi. Parazitli alanlarda oluşan amplitüd yükseklikleri hatalı sonuç olasılığı nedeniyle değerlendirmeye alınmadı.

3.5. İstatistik:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR:

4.1. Genel Özellikler:

Çalışma grubuna 21(%52.5) erkek, 19(%47.5) kız olmak üzere toplam 40 hasta alındı. Grubun genel yaş ortalaması 23.6 ± 7.2 (12-44),erkek yaş ortalaması $22,3 \pm 8,0$ (12-44), kız yaş ortalaması $24,8 \pm 6,4$ (12-33), ferritin düzeyi $1982.1 \pm 1872,5$ (279-10676) idi. Ferritin düzeyi $<1000\text{ng/ml}$ olan 13 hasta (%32.5), $1000-2000\text{ng/ml}$ arasında olan 12 hasta (%30), >2000 olan 15 hasta (%37.5) vardı. 10 Hastanın (%25) ferritin düzeyi $>2500\text{ng/ml}$ idi.

Tablo 4.1. Ferritin Düzeyleri ve Dağılımları (Üç Grup)

Ferritin	N	%
<1000	13	32,5
1000-2000	12	30,0
>2000	15	37,5
Total	40	100,0

Tablo 4.2. Ferritin Düzeyleri ve Dağılımları (İki Grup)

Ferritin	N	%
<2500	30	75,0
>2500	10	25,0
Total	40	100,0

NT-Pro BNP Bulguları:

39 hastanın NT- proBNP düzeyi değerlendirildi, hastaların 11'inde (%28) NT-pro BNP düzeyi sınır değer kabul edilen 125ng/ml nin üzerinde bulundu. NT-proBNP düzeyi ortalaması $94.0 \pm 55,1$ (11-224) saptandı.

QTcd bulguları:

37 hastanın yüzey EKG lerinden düzeltilmiş QT dispersiyonu hesaplandı. QT, hastaların 13'ünde(%35.1) QTcd sınır değer kabul edilen 50ms 'nin üzerindeydi. QTcd ortalaması $39.9 \pm 19,3$ (14-84) saptandı.

Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları:

37 hastanın bakılan average HR ortalaması $82,11 \pm 8,99$ (65-99), SDNN-24 ortalaması $129,76 \pm 28,10$ (82-189), SDANN-I ortalaması $115,08 \pm 31,80$ (50-209), rMSSD ortalaması $37,43 \pm 25,41$ (8-152), 35 hastada bakılan SDNN-I ortalaması $50,54 \pm 15,20$, 34 hastada bakılan pNN50 ortalaması $11,56 \pm 10,88$ (0-35) saptandı (tablo4.3.).

Tablo 4.3. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri Dağılımı

	N	Minimum	Maximum	Ort	SS
Average HR	37	65	99	82,11	8,99
SDNN-24	37	82	189	129,76	28,10
SDANN	37	50	209	115,08	31,80
SDNN-I	35	26	92	50,54	15,20
rMSSD	37	8	152	37,43	25,41
pNN50	34	0	35	11,56	10,88

Mikrovolt T Dalga Alternans (M-TWA) Bulguları:

36 hastada bakılan M-TWA, 15 hastada (%44,1) sınır değe olan $20\mu V$ un üstünde bulundu, hastaların 19'unda (55,9) test negatifti, iki hastanın egzersiz sırasında alınan kayıtlarda oluşan parazitlenme nedeni ile sonuçları değerlendirmeye alınmadı (tablo 4.4.).

Tablo 4.4. M-TWA Dağılımı

M-TWA	N	%
M-TWA (-)	19	55,9
M-TWA (+)	15	44,1
Total	34	100,0

4.2. Ferritin Düzeylerine Göre Kardiyak Değerlendirme

Ferritin düzeyine göre hastalar da iki ayrı şekilde gruplandırılarak değerlendirildi. İlk değerlendirme ferritin düzeyi <1000ng/ml olan, 1000-2000ng/ml arasına olan ve >2000ng/ml olanlar şeklindeydi, grubun yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). İkinci gruplandırma ise ferritin düzeyi <2500ng/ml olanlarla >2500ng/ml olanlar arasında yapıldı. Birinci gruplandırma, homojen üç ayrı grubu karşılaştırabilmek için, ikinci gruplandırma ise hastaları literatürde belirten kritik ferritin değeri olan 2500 ng/ml'e göre değerlendirme amacıyla yapıldı.

Ferritin düzeyi <1000 ng/ml, 1000-2000 ng/ml ve >2000 ng/ml olan grupların TVA pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,262$) (tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Ferritin Düzeyleri-Cinsiyet ve Yaş Dağılımı (Üç Grup)

Ferritin	<1000	1000-2000	>2000	
Yaş	24,08±7,05	26,67±8,23	20,93±5,86	KW=4,42 p=0,110
Kadın	8 61,50%	7 58,30%	6 40,00%	$\chi^2:1,53$
Cinsiyet Erkek	5 38,50%	5 41,70%	9 60,00%	p=0,465

Ferritin düzeyi <1000 ng/ml, 1000-2000 ng/ml ve >2000 ng/ml olan grupların QTdc ve M-TWA pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Ferritin - QTcd ve M-TWA İlişkisi (Üç Grup)

Ferritin	<1000	1000-2000	>2000	
M-TWA (-)	7 63,60%	7 70,00%	5 38,50%	$\chi^2:2,68$
M-TWA (+)	4 36,40%	3 30,00%	8 61,50%	p=0,262
<50 QTdc	9 75,00%	6 54,50%	9 64,30%	$\chi^2:1,06$
>50 QTdc	3 25,00%	5 45,50%	5 35,70%	p=0,590

Ferritin düzeyi <1000 ng/ml, 1000-2000 ng/ml ve >2000 ng/ml olan gruplarının average HR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p=0,01$).

>2000 ng/ml grubunun average HR ortalamaları <1000 ng/ml grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001)

Ferritin düzeyi <1000 ng/ml, 1000-2000 ng/ml ve >2000 ng/ml olan gruplarının SDNN-24 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,118).

Ferritin düzeyi <1000 ng/ml, 1000-2000 ng/ml ve >2000 ng/ml olan gruplarının SDANN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi (p=0,025).

Ferritin düzeyi >2000 grubunun SDANN ortalamaları <1000 ng/ml ve 1000-2000 ng/ml olan gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,048, p=0,017), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05) (tablo 4.8.).

Ferritin düzeyi <1000 ng/ml, 1000-2000 ng/ml ve >2000 ng/ml olan gruplarının SDNN-I, rMSSD, pNN50,QTcd, NT-proBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05) (tablo 4.7.).

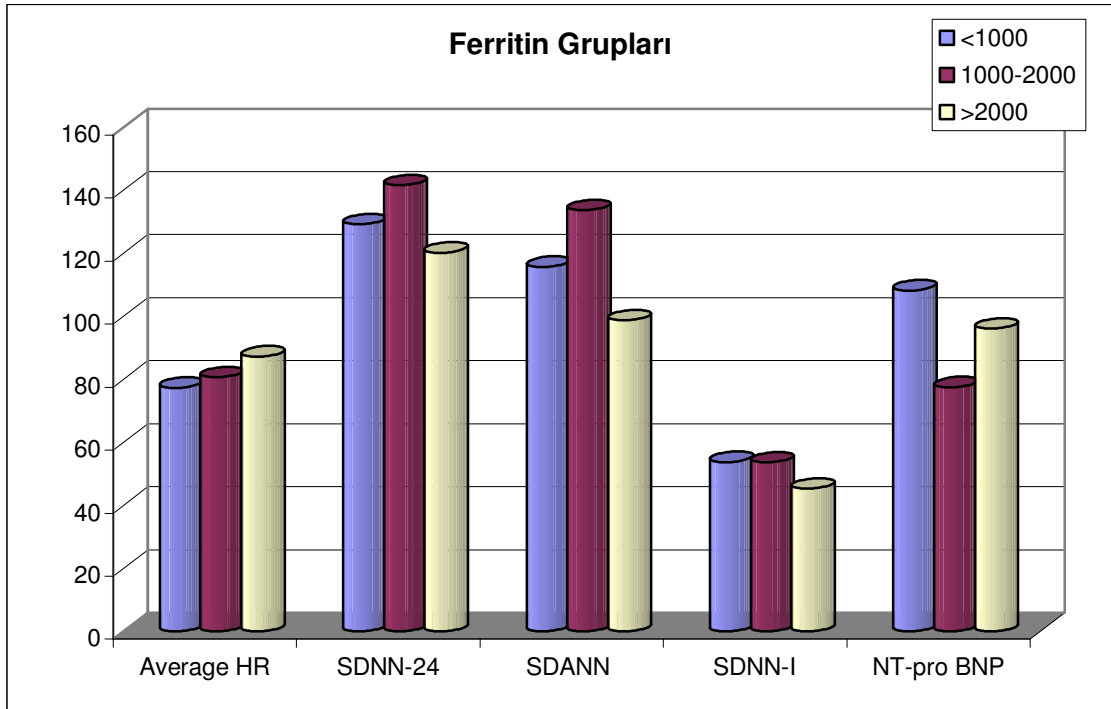
Tablo 4.7. Ferritin – KHD’liği, NT-proBNP ve QTcd ilişkisi

Ferritin	<1000	1000-2000	>2000	KW	P
Aver HR	77,27±4,8	80,58±12,03	87,21±5,78	9,19	0,01
SDNN-24	129,18±15,26	141,5±31,8	120,14±30,41	4,28	0,118
SDANN	115,64±14,73	133,67±36,06	98,71±30,42	7,40	0,025
SDNN-I	53,73±13,72	53,55±17,65	45,31±13,8	2,23	0,329
rMSSD	35,45±16,1	42±38,64	35,07±17,23	0,02	0,991
pNN50	11,64±10,84	11,55±12,53	11,5±10,27	0,17	0,920
QTcd	36,91±18.38	40,18±19,05	42,28±21,24	0,39	0,822
pro BNP	108,17±57,43	77,42±56,49	96,07±52,38	2,06	0,357

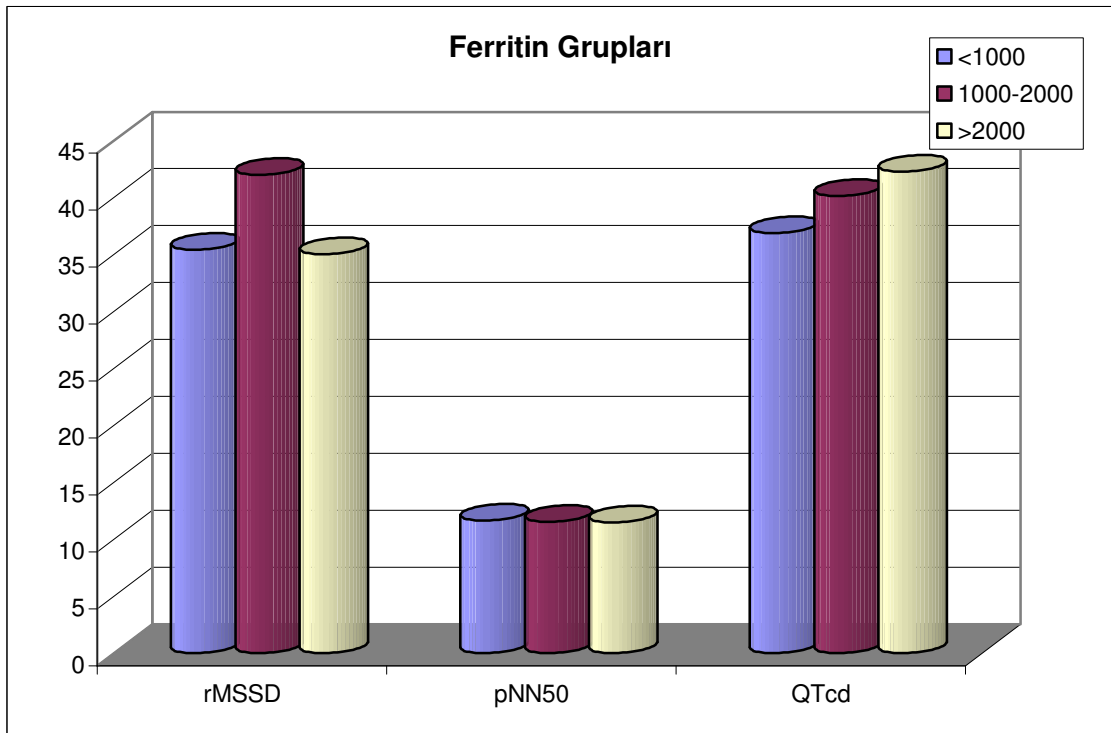
Tablo 4.8. Ferritin Düzeyleri ve Average HR, SDANN-I Karşılaştırması

Dunn’s Çoklu Karşılaştırma Testi	average HR	SDANN
<1000 / 1000-2000	0,644	0,230
<1000 / >2000	0,001	0,048
1000-2000 / >2000	0,142	0,017

Şekil 4.1. Ferritin- AverageHR, SDNN-24,SDANN,SDNN-I ve NT-proBNP ilişkisi



Şekil 4.2. Ferritin-rMSSD, pNN50 ve QTcd ilişkisi



Ferritin düzeyi <2500 ng/ml ve >2500 ng/ml olan gruplarının yaş vecinsiyet dağılımları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Ferritin-Yaş ve Cinsiyet Dağılımı (İki Grup)

Ferritin	<2500		>2500		
Yaş	24,3±7,44		21,8±6,6		MW=113 p=0,247
Cinsiyet	Kadın	17 56,70%	4 40,00%	$\chi^2:0,83$	
	Erkek	13 43,30%	6 60,00%	p=0,361	

Ferritin düzeyi <2500 ng/ml ve >2500 ng/ml olan gruplarının M-TWA ve QTcd pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Ferritin- M-TWA ve QTcd ilişkisi

		<2500		>2500		
M-TWA	M-TWA (-)	16	61,50%	3	37,50%	$\chi^2:1,43$
	M-TWA (+)	10	38,50%	5	62,50%	p=0,231
QTdc	<50 QTdc	18	64,30%	6	66,70%	$\chi^2:0,02$
	>50 QTdc	10	35,70%	3	33,30%	p=0,896

Ferritin düzeyi >2500 ng/ml olan grubun average HR ortalamaları, <2500 ng/ml olan grubdan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,043$).

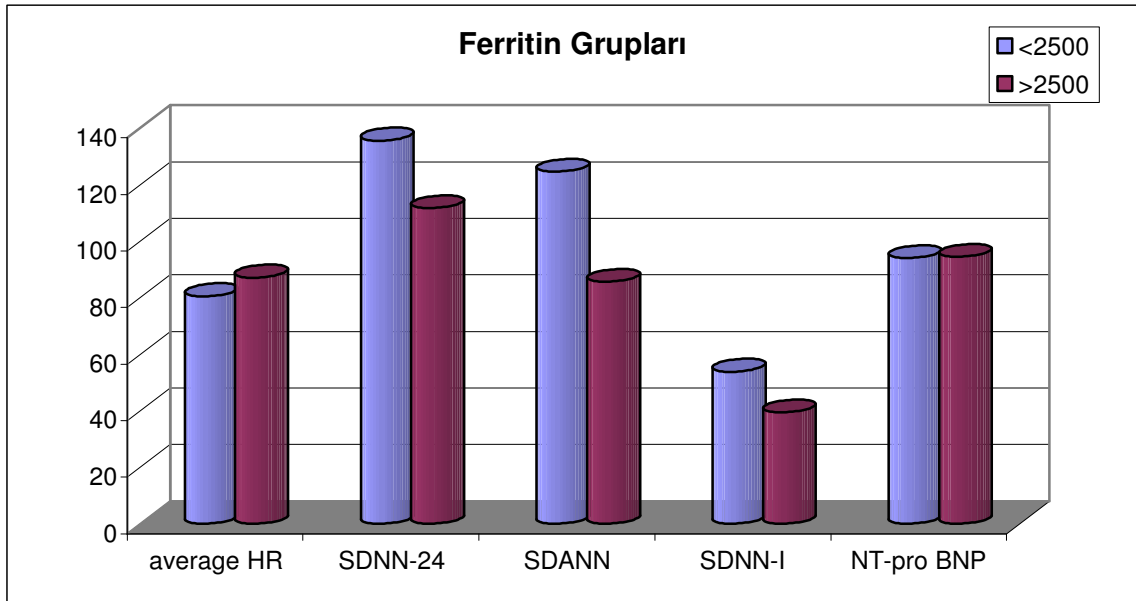
Ferritin düzeyi >2500 ng/ml olan grubun SDNN-24, SDANN, SDNN-I ortalamaları <2500 ng/ml olan grubdan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Ferritin düzeyi <2500 ng/ml ve >2500 ng/ml olan grupların RMSSD, pNN50, QTdc ve proBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (tablo 4.11.)

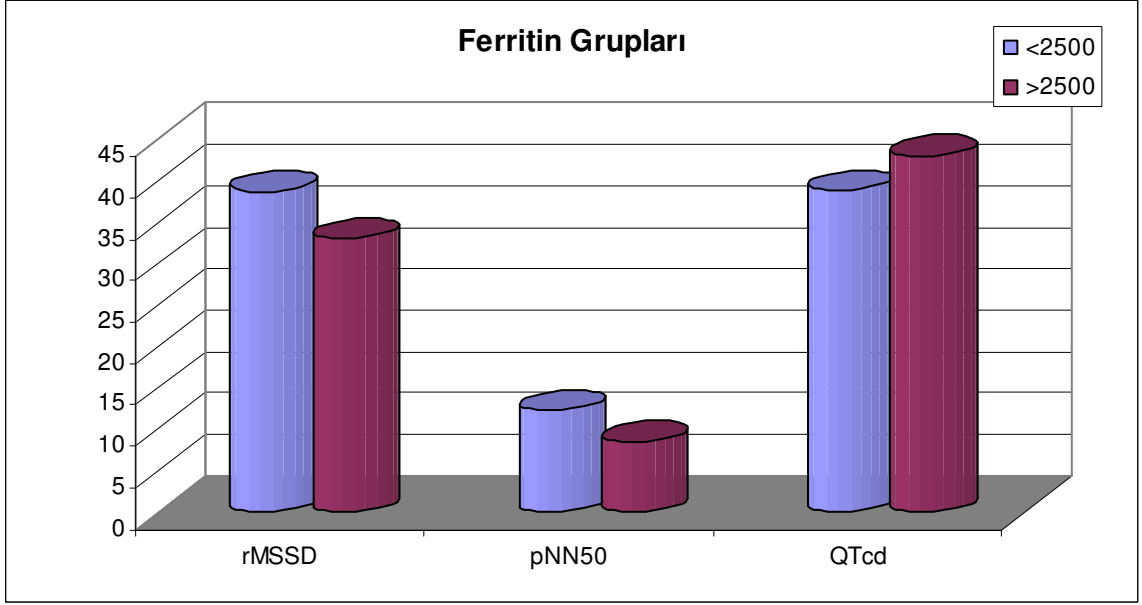
Tablo 4.11. Ferritin - KHD,QTcd ve NT-proBNP İlişkisi

Ferritin	<2500	>2500	MW	p
average HR	80,5±9,32	87,11±5,78	69	0,043
SDNN-24	135,57±27,06	111,67±24,42	64	0,028
SDANN	124,57±28,83	85,56±21,18	33	0,001
SDNN-I	53,81±15,21	39,5±9,06	48	0,018
rMSSD	38,82±27,17	33,11±19,63	108,5	0,535
pNN50	12,33±11,05	8,57±10,44	79	0,508
QTdc	38,89±19,74	43,11±18,56	109,5	0,556
NT-proBNP	93,93±60,62	94,4±37,52	140	0,872

Şekil 4.3. Ferritin- averageHR, SDNN-24, SDANN, SDNN-I ve NT-proBNP ilişkisi



Şekil 4.4. Ferritin-rMSSD, pNN50 ve QTcd ilişkisi



4.3. M-TWA Sonuçlarına Göre Kardiyak Değerlendirme

M-TWA (-) ve M-TWA (+) gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (tablo 4.12.)

Tablo 4.12. M-TWA - Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

	M-TWA (-)		M-TWA (+)		
Yaş	25,63±7,4		21,13±7,19		MW=91 p=0,073
Cinsiyet	Kadın	12 63,20%	7 46,70%	$\chi^2:0,92$	
	Erkek	7 36,80%	8 53,30%	p=0,340	

M-TWA (-) ve M-TWA (+) gruplarının QTcd pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,107$) (tablo 4.13.).

Tablo 4.13. QTcd – M-TWA Karşılaştırması

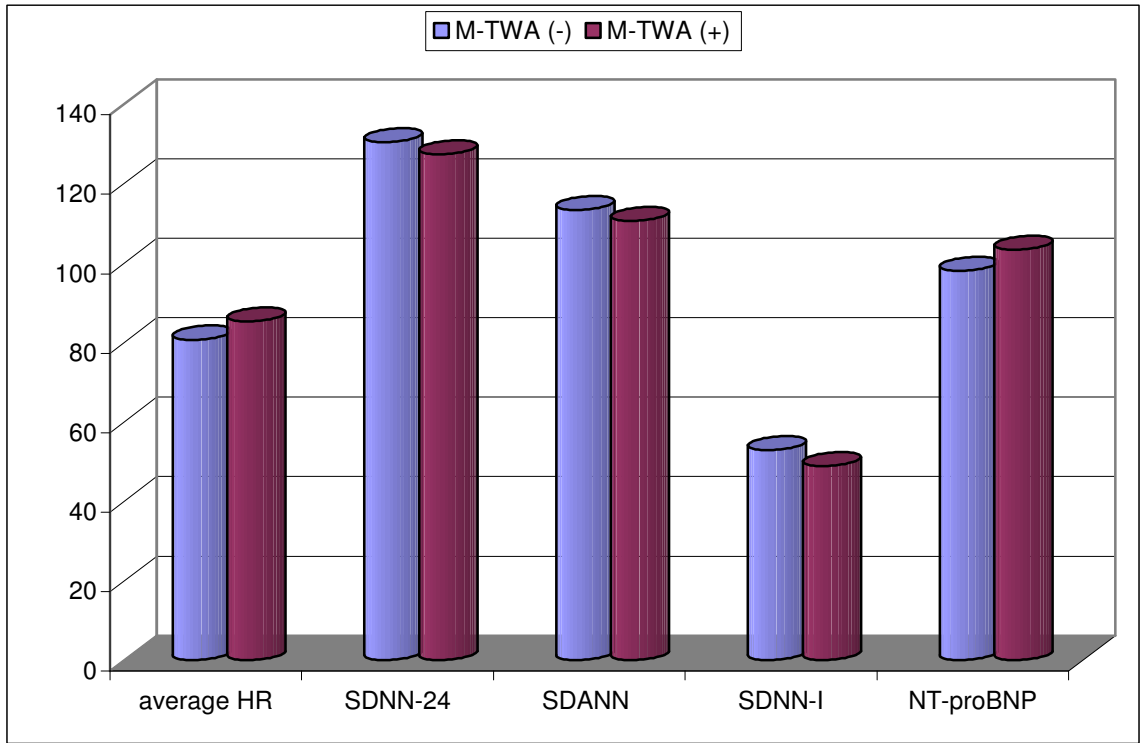
	M-TWA (-)		M-TWA (+)		
QTcd	<50 QTcd	14 73,70%	7 46,70%	$\chi^2:2,59$	
	>50 QTcd	5 26,30%	8 53,30%	p=0,107	

M-TWA (-) ve M-TWA (+) gruplarının; average HR, SDNN-24 ,SDANN, SDNN-I, RMSSD, pNN50 ve NT-proBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). M-TWA (+) grubunun QTcd ortalamaları M-TWA (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,040$) (tablo 4.14).

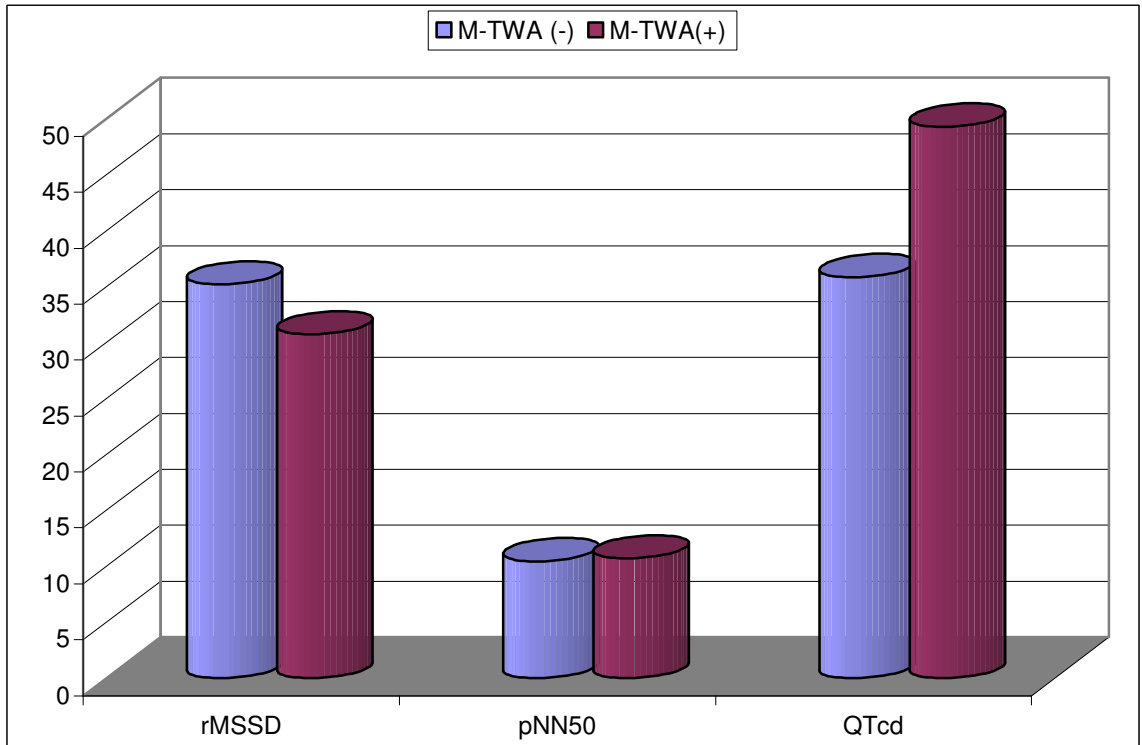
Tablo 4.14. M-TWA Grupları- KHD, QTcd ve NT-proBNP

	M-TWA (-)	M-TWA (+)	MW	p
average HR	80,71±9,97	85,29±7,35	81	0,131
SDNN-24	130,47±29,18	127,36±29,34	114,5	0,858
SDANN	113,35±31,23	110,64±28,01	113,5	0,827
SDNN-I	52,94±17,65	48,86±13,58	96,5	0,519
rMSSD	35,18±19,49	30,71±12,47	110	0,721
pNN50	10,44±10,65	10,69±9,39	98,5	0,809
QTcd	35,84±15,71	49,29±20,69	83	0,040
NT-proBNP	98,11±53,53	103,33±56,64	139,5	0,917

Şekil 4.5. M-TWA - averageHR, SDNN-24,SDANN,SDNN-I ve NT-proBNP ilişkisi



Şekil 4.6. M-TWA - rMSSD, pNN50 ve QTcd ilişkisi



4.4. QTcd Sonuçlarına Göre Kardiyak Değerlendirme:

QTcd <50ms ve QTcd ≥50ms gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05) (tablo 4.15.).

Tablo 4.15. QTcd - Cinsiyet ve Yaş Dağılımları

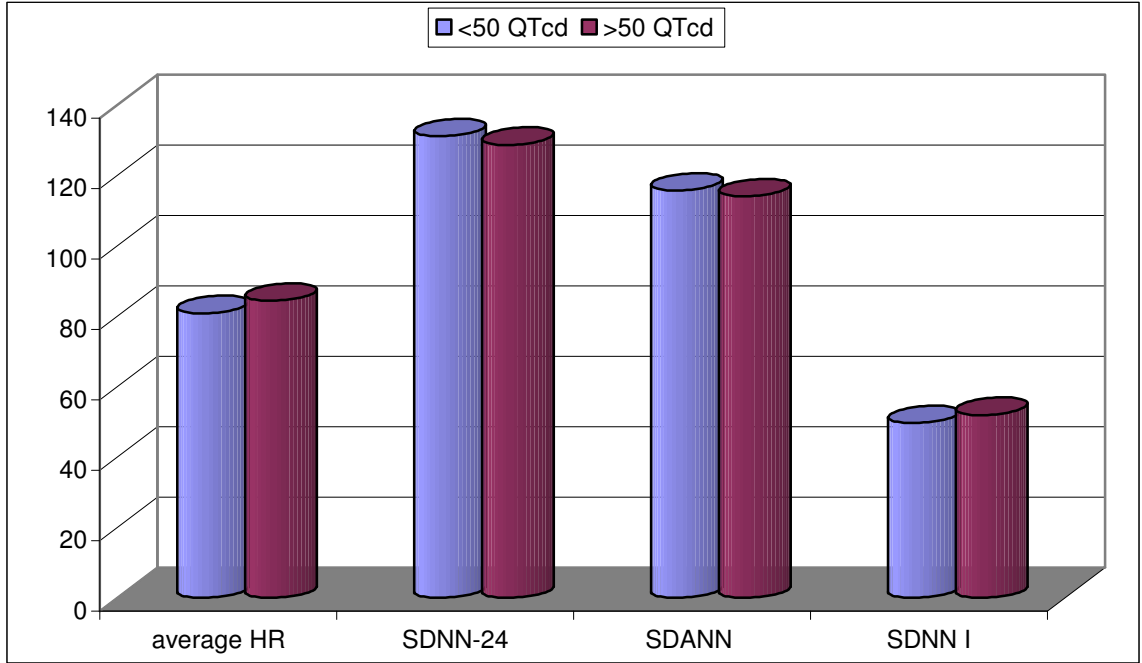
QTcd	QTcd <50ms	QTcd ≥50ms	
Yaş	24,17±7,32	22,62±7,86	MW=139,5 p=0,599
	Kadın	13 54,20%	7 53,80% $\chi^2:0$
Cinsiyet	Erkek	11 45,80%	6 46,20% p=0,985

QTcd <50 ms ve QTcd ≥50 ms gruplarının; average HR, SDNN-24, SDANN, SDNN-I, RMSSD, pNN50 ve NT-proBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,436) (tablo 4.16).

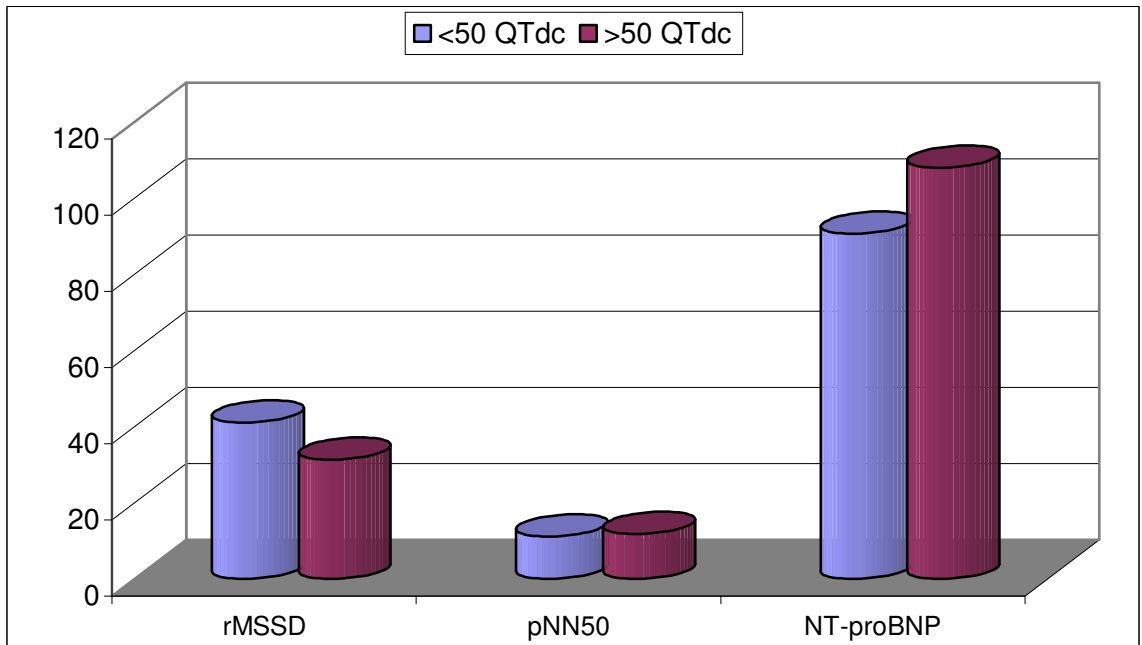
Tablo 4.16. QTcd Grupları- KHD, ve NT-proBNP

	QTcd <50ms	QTcd ≥50ms	MW	p
average HR	80,95±9,32	84,42±9,07	103	0,295
SDNN-24	131,18±30,52	128,75±25,35	121	0,692
SDANN	115,77±37,56	114,17±22,09	132	0,999
SDNN-I	49,7±17,62	52±11,82	103,5	0,521
rMSSD	41±30,14	31,25±15,03	109,5	0,417
pNN50	11,16±10,28	11,75±10,79	113	0,968
NT-proBNP	90,67±50,73	108,08±62,46	131,5	0,436

Şekil 4.7. QTcd - AverageHR, SDNN-24,SDANN,SDNN-I ilişkisi



Şekil 4.8. QTcd - rMSSD, pNN50 ve QTcd ilişkisi



4.5. Ferritin Düzeyleri ile KHD Parametreleri, QTcd ve NT-proBNP Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ferritin düzeyi ile average HR arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=0,376$ $p=0,022$).

Ferritin düzeyi ile SDNN-24, SDANN ve SDNN-I arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($p<0.05$).

Ferritin düzeyi ile rMSSD, pNN50, QTcd ve NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmedi ($r=0,14$ $p=0,394$). (tablo 4.17.)

Tablo 4.17. Ferritin-KHD, QTcd ve NT-proBNP

		Ferritin
average HR	R	0,376
	p	0,022
SDNN-24	R	-0,335
	p	0,042
SDANN	R	-0,368
	p	0,025
SDNN-I	R	-0,369
	p	0,029
rMSSD	R	-0,112
	p	0,509
pNN50	R	-0,126
	p	0,478
QTcd	R	0,169
	p	0,318
NT-proBNP	R	0,14
	p	0,394

5.TARTIŞMA:

Beta talasemili hastalarda ölüm nedenlerinin çoğu kardiyak kökenlidir. Kalp yetmezliği ortaya çıktığında, prognoz oldukça kötüdür. Şelasyon tedavisi zamanında yoğun bir şekilde başlanırsa kardiyomyopati gerileyebilir. Ancak gerek semptomların gerek ekokardiyografik anormalliklerin geç ortaya çıkması nedeni ile kardiyomyopatinin erken tanınması zordur (112). Talasemide zamanla gelişen sağkalım süresindeki artış, şelasyon tedavisinde kaydedilen gelişmelerin yanı sıra aneminin daha iyi kontrolü ve anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin kalp yetmezliğinde kullanıma girmesiyle açıklanmaktadır (113,114). Talasemi majorlu hastalarda ritm bozuklukları sıklıkla 2. dekatta atrial ekstrasistollerle başlamaktadır, sonrasında ventriküler ekstrasistoller ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek artmaktadır. Talasemilerde kardiyak etkilenme aritmilerle başlayıp kalp yetersizliğine doğru gitmektedir. Dirençli aritmilerle birlikte ejeksiyon fraksiyonunda azalma varsa bu bir yıl içinde kalp yetersizliği gelişeceğinin göstergesidir(115).

Ülger Z. ve arkadaşlarının 2006 yılında 62 talasemi major tanılı hasta ve 52 kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, düzeltilmiş QT (QTc) dispersiyonu ortalamasıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada QTc dispersiyonunda bozulma ile ferritin düzeyleri ve karaciğer demir yükü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Buna karşın QTc dispersiyonundaki bozulma ile ekokardiyografide tesbit edilen sol ventrikül kitle indeksinde artışın korele olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (83). Cuomo S. ve arkadaşları ani kardiyak ölüm hikayesi olan 13 hastayı cinsiyet, yaş, transfüzyon sayısı ve QT dispersiyonu ile karşılaştırdıklarında QT dispersiyonu dağılımını, ani kardiyak ölüm nedeni ile kaybedilen hastalarda yaşayan talasemililere göre anlamlı derece yüksek bulmuşlar ve karşılaştırılan parametrelerden ani kardiyak ölümle sadece QT dispersiyonu ile arasında ilişki kurabilmişlerdir. Çalışma sonucunda QT dispersiyonunun talasemi majorlu hastalarda ani kardiyak ölüm riskini belirlemek için gösterge olarak kullanılabileceği kanısına varmışlardır. Yapılan çalışmada QT dispersiyonu pozitifliği için bizimde kullandığımız 50ms alt sınır olarak alınmış ve bu sınır değerinde QT dispersiyonunun ani kardiyak ölüm için duyarlılığı %54, özgüllüğü %92, pozitif prediktif değeri %87, negatif prediktif değeri %67 bulunmuştur (110). Magri D. ve arkadaşları klinik ve konvansiyonel doopler ekokardiyografi bulguları

arasında fark olmayan 30 talasemili hasta grubu ve aynı sayıda kontrol grubunun QT dispersiyonlarını değerlendirdiklerinde, talasemili hastaların QTcd düzey ortalaması ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu sonucuna varmışlar ve demir birikiminin erken bulgusu sayılacak repolarizasyon bozukluğunu gösterdiği için QT dispersiyonunu, asemptomatik hastalarda kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek için önermişlerdir (111). Bizim çalışmamızda QTc dispersiyonu bakılan 37 hastanın 13'ünde(%35.1) QTcd, sınır değer kabul edilen 50ms'nin üzerinde bulundu, ferritin düzeyleri ile QTc dispersiyonu dağılımı arasında istatistiksel ilişki görülmedi. Buna karşın QTc dispersiyonu, M-TWA'sı pozitif olan grupta negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sonuçlarda; demir birikimine bağlı gelişen repolarizasyon bozukluğunu gösteren QTc dispersiyonu dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ferritin düzeyindeki artışla paralel olarak arttığı görüldü. Asemptomatik talasemilerde QTc dispersiyonunun, diğer bir repolarizasyon bozukluğu göstergesi olan M-TWA pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi, kardiyak etkilenmeyi ferritinden bağımsız ve ferritin yüksekliğinden önce gösterebileceğini düşündürmüştür.

Birçok çalışmada kalp hızı değişkenliğinde azalmanın ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (4,117). Franzoni F. ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada talasemi majorlu hastalarda kalp hızı değişkenliğinin kontrol grubuna göre belirgin azaldığını göstermişlerdir, ayrıca çalışmalarında kalp hızı değişkenliğinde azalmanın talasemi hastalarında kardiyak klinik bulgu oluşmadan ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır (92). Gürses D. ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada kalbin otonom kontrolunu gösteren kalp hızı değişkenliğinin, talasemili hastalarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiş ve çalışmaları sonucunda talasemili hastalarda aritmiye eğilimin normal popülasyona göre artmış olduğu sonucuna varmışlardır (116). Chiara B. ve arkadaşları da 20 talasemi majorlu hastada yaptıkları çalışmada radyonüklid anjiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastaların; doppler ekokardiyografideki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve anormal diyastolik ölçümlerin, kalp hızı değişkenliğindeki azalma ile paralel olduğunu saptamışlar, çalışma sonunda kalp hızı değişkenliğinde azalmanın talasemili hastalarda kardiyak klinik bulgu oluşmadan saptanabileceği kanısına varmışlardır (118). Biz de çalışmamızda literatürü destekler şekilde zaman bazlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDANN, SDNN, SDNN-I,

rMSSD ve pNN50'nın ortalamalarındaki düşüşün ferritin düzeyindeki artışla paralel olduğunu saptadık. Fakat bu parametrelerden ferritin düzeyi >2500ng/ml olanlarla arasında istatistiksel ilişki olanlar; SDANN, SDNN-24 ve SDNN-I idi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlardan average HR ortalamalarının ferritin düzeyi ile paralel olarak arttığı görüldü. 1996 yılın da yayınlanan KHD'liği standartları kılavuzunda; değerlendirmeye aldığımız zaman bazı parametrelerden rutin kullanımı önerilenler; SDNN, SDANN ve rMSSD idi (89). Çalışmamızda saptadığımız SDNN-I ve SDANN ortalamalarında düşüş, hastalarda ferritin düzeyi arttıkça sempatovagal kontrolün bozulduğu sonucuna götürdü. Kalpte demirin myokarda birikmesi sonucu gelişen repolarizasyon bozukluğu göstergeleri QTcd ve M-TWA'nın ferritin ile istatistiksel ilişki içinde olmamasına karşın, kalp hızı değişkenliğinin ferritin artışı ile istatistiksel ilişki içinde olması, ferritin artışının sempatovagal disregülasyonu belirlemede, myokarda gelişen demir birikimini belirlemeye nazaran daha güvenilir bir gösterge olduğunu düşündürmüştür.

Kremastinos D. ve arkadaşlarının 2007 yılında talasemi majorlu 60 hasta ile yaptığı ilk NT-proBNP çalışmasında; NT-proBNP'nin normal populasyona göre talasemili hastalarda belirgin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin hayatın ilk 3 dekadında doopler diastolik indeksleri anormal hale gelmeden yükselmeye başladığını göstermişlerdir(7). Garadah T. ve arkadaşlarının 2010 yılında 38 talasemi majorlu hasta ile yaptıkları çalışmada da NT-proBNP düzeyi ile doku doopler diastolik indeksleri arasında Kremastinos D. ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuca paralel olarak, talasemili hastalarda NT-proBNP düzey ortalamasının sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek olduğu ve NT-proBNP düzeyi ile diastolik indekslerdeki anormal ölçümlerin paralel olduğu sonucuna varmışlardır (119). Biz de çalışmamızda değerlendirdiğimiz asemptomatik 39 hastanın 11'inde (%28) NT-proBNP düzeyini sınır değer kabul edilen 125ng/ml'nin üzerinde bulduk. NT-proBNP düzeyi ortalaması $94.0 \pm 55,1(11-224)$ olarak saptandı. Ferritin ve diğer parametrelerle NT-proBNP düzey ortalaması karşılaştırıldığında, anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Meloni A. ve arkadaşlarının 215 talasemili hasta ile yaptığı çalışmada hastaları NT-proBNP düzeyleri, ortalama hb düzeyleri ve kardiyak MR bulguları ile karşılaştırmışlardır. Yapılan çalışma ile talasemi hastalarında NT-proBNP yüksekliğinin, kardiyak output artışını gösteren; sağ ve sol atrial genişlik ölçütleri, sağ ve sol kalp diyastol sonu volüm ölçütleri ve sol ventrikül

kütle indeksi ile ilişkili olduğu, buna karşın ortalama hemoglobin konsantrasyonu ve kardiyak demir birikimi ile ilişkisiz olduğu sonucuna varmışlardır (123). Çalışmamız daha önce Garadah T. ve arkadaşlarının 38 talasemili hasta ile yaptıkları ve ferritin artışıyla, NT-proBNP artışı arasında ilişki buldukları çalışmayı desteklemezken, Meloni A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile paralellik göstermiştir. Çalışmamızda ayrıca NT-proBNP düzeyleri, kardiyak demir birikiminin diğer indirekt göstergelerinden QTc dispersiyonu ve M-TWA ile de ilişkisiz olduğu görüldü. Asemptomatik talasemili hastalarda elde edilen bu sonuçlar mevcut literatürle birlikte değerlendirildiğinde; salgılanımı başlıca hipoksi ve volem yükü ile uyarılan NT-proBNP nin (123), talasemili hastalarda kalp yetmezliği riskini belirlemede (kardiyak demir birikimine bağlı olsun veya olmasın) demir birikiminden bağımsız bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

M-TWA ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riski olan hastaların belirlenmesi için kullanılan yeni bir noninvaziv yöntemdir(120). Nieminen T. ve arkadaşları, çalışma grubunda; hayatı tehdit eden aritmik hecme, geçirilmiş miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve iskemik kardiyomyopati hikayesi gibi yüksek riskli hastalarında dahil olduğu 1037 hastada, M-TWA çalışmış ve hastaları ortalama 44 ay süre izlemişlerdir. İzlem süresince 20 hastada ani kardiyak ölüm olmak üzere 34 hastada kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak, toplam 59 hasta hayatını kaybetmiştir. Yapılan analizde ani kardiyak ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölen hastaların M-TWA ortalamaları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada M-TWA patolojik hastaların izlem süresince ani kardiyak ölüm riskleri %7.4, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite riskleri %6 ve diğer nedenlere bağlı ölüm oranları %3.3 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda yüksek M-TWA'nın sonraki 3-4 yıl içinde ani kardiyak ölüm riskini göstermede prognostik değer taşıdığı kanısına varılmıştır (107). Ani kardiyak ölümün tahminini için M-TWA; iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, iskemik ve non iskemik kardiyomyopatilerde çalışılmış ve M-TWA'nın ani kardiyak ölüm riskini belirlemede kullanılabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir (99,100,102,103,104). Primer kalp hastalıkları dışında kalbin sistemik hastalıklara sekonder etkilendiği başka hastalıklarda da M-TWA çalışılmıştır. Fontain J. ve arkadaşları 2008 yılında 26 orak hücreli anemili hasta ile çalışmış, M-TWA'yı çalışma grubunun %27'sinde pozitif bulmuştur (121). Shimaji T. ve arkadaşları kardiyak sarkoidozlu hastalarda çalışmışlar

ve hastaların %58'inde testi pozitif bularak kardiyak sarkoidozla M-TWA pozitifliği arasında kuvvetli ilişki olduğu sonucuna varmışlardır(122).

Primer veya sekonder kardiyak etkilenmenin olduğu birçok hastalıkta çalışılan ve ciddi ventriküler aritmi riskini belirlemede kullanılabileceği sonucuna varılan M-TWA'yı, bizde talasemi majorlu hastalarda çalıştık. Bu çalışma talasemi major tanılı hastalardaki ilk M-TWA çalışmasıdır. Çalışmaya alınan 34 hastanın 15'inde (%44,1) test pozitif olarak sonuçlandı. Yapılan analizde M-TWA pozitifliği ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Aritmi riskinin belirlenmesinde kullanılan diğer bir parametre olan QTc dispersiyonu ortalaması M-TWA pozitif grupta anlamlı olarak yüksekti. Birçok çalışmada ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmi riskini belirlemede kullanılabileceğine dair sonuçlar elde edilen M-TWA, bizim çalışmamızda da; talasemili hastaların prognostik değerlendirmesinde ferritinden bağımsız bir parametre olarak kullanılabileceği kanısını doğurmuştur. M-TWA ve QTc dispersiyonu paralelligi ve her iki parametrenin ferritin düzeyi ile ilişkisiz olması, aritmi riskinin belirlenmesinde tek başına ferritin düzeyinin yeterli olamayacağını, hastaların ferritin dışında uygulaması gayet kolay olan M-TWA ve QTc dispersiyonu ile değerlendirilmesi gerektiği sonucuna götürmüştür.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

* Beta talasemi majorlu hastalarda gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada kalpte demir birikimine bağlı geliştiği düşünülen repolarizasyon bozukluğu göstergelerinden QTc dispersiyonu ve M-TWA pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ferritin düzeyindeki artışla istatistiksel ilişki görülmemiştir. Birçok çalışmada ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riskini belirlemede kullanımı sonucu anlamlı sonuçlar alınmış bu iki parametrenin, ferritin düzeyleri ile ilişkisiz olması; ferritin düzeylerinin kardiyak demir birikimini her zaman yeterli düzeyde göstermediği ve ferritin düzeyleri istenen düzeylerde olmasına rağmen kardiyak etkilenmenin başlayabileceği sonucuna götürmüştür.

* Otonom sinir sistemi disfonksiyonu göstergelerinden kalp hızı değişkenliği analizinin, rutinde kullanımı önerilen parametrelerinden SDNN-I ve SDANN düzeylerindeki düşüş, ferritin düzeyindeki artışla ilişkili bulunmuştur.

* NT-proBNP düzeyindeki artışla, ferritin düzeyi ve diğer parametrelerle arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Literatürde NT-proBNP düzeyi ile ferritin düzeyi arasında ilişki kuran yazılar olmakla birlikte, kardiyak demir birikiminin günümüzdeki en iyi göstergesi olan T2* kardiyak MRI da saptanan demir birikimi ile ilişkisiz bulan yayınlar vardır. Biz de bulgularımız sonucu NT-proBNP'nin kardiyak demir birikimini yansıtmada yeterli bir gösterge olmadığı sonucuna vardık. Buna karşın kalp yetmezliği gelişimini öngörmek ve transfüzyon tedavisinin programlanması amacıyla talasemili hastalarda NT-proBNP düzey izlemine önermekteyiz.

* Primer ya da sistemik hastalıklara sekonder gelişen birçok kardiyak hastalıkta çalışılmış; aritmi ve ani kardiyak ölüm riskini belirlemede kullanılabilecek yeni noninvazif bir yöntem olarak kabul edilen M-TWA ilk kez talasemi hastalarında çalışıldı. Hastaların %44.1 inde M-TWA sınır değer kabul edilen 20µV un üzerinde bulundu. M-TWA pozitifliği, diğer repolarizasyon bozukluğu göstergesi QTc dispersiyonu ile korele bulunmuşken ferritin düzeyi ile aralarında istatistiksel ilişki bulunmadı.

* Ferritin talasemi major lu hastalarda demir birikimini gösteren belirteçlerden en sık kullanılanıdır. Bulgularımızda ferritin yüksekliği primer kardiyak etkilenmeyi gösteren QTcd, M-TWA ve NT-proBNP ile ilişkisizken, sempatovagal sistemi etkileyen KHD'liği parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. Ferritin düzeyi 2500ng/ml'nin üzerinde olduğunda kardiyak etkilenmeyi gösterdiği bilinmektedir, buna karşın ferritin düzeyi ve karaciğer demir miktarının kardiyak etkilenmeyi yansıtmada yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamız sonucunda kardiyak demir birikiminin takibinde ferritin düzeyi izlemi ile sınırlı kalınmamasını; izlemde kullanılan diğer göstergelerle birlikte KHD, M-TWA ve QTcd gibi kolay uygulanan noninvazif yöntemlerin de uygulanmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR:

1. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia; 2003:Chap.454.
2. Ağaoğlu L, Karakaş Z. Anemiler. In: Neyzi O, Ertuğrul T. (ed) Pediatri.4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2010. Bölüm 16.
3. Beutler E, Felitti V, Ho NJ, et al. Relationship of body iron stores to levels of serum ferritin, serum iron, unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation in patients with iron storage disease. *Acta Haematol.* 2002;107:145–49.
4. Kayıkçioğlu M, Payzın S. *Türk Kard. Dern.Arş.* 2001; 29:238-245
5. Takagi M, Yoshikawa J. T Wave Alternans And Ventricular Tachyarrhythmia Risk Stratification. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2003;3:67
6. Cuomo S, Mayer MC, Comoletti C, D’Onofrio A, Buffardi S, Russo V. OT Dispersion in Thalassemia. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1999; 4:295-300
7. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Kostopoulou AG, Hamodraka ES, Chaidaroglou AS, Kapsali ED. NT-proBNP Levels and Diastolic Dysfunction in β -Thalassaemia Major Patients. *Eur. Jour. of Heart Fail.*2007;9:531–6
8. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism an sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, eds: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders:2009: Chap.12 (521-571)
9. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. Guidelines for the clinical management of thalassemias. *Thalas Int Fed Pub.* 2007;2:14-20.
10. Breuer W, Epstein S, Cabanctchik ZI. Dynamics of the cytosolic chelatable iron pool of K562 cells. *FEBS lett.* 1997;382: 304–8
- 11.Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010;5:5-11
12. WHO 1994. Guidlelines fort he Control of Haemoglobin Disorders. No. WHO / HDP/ HB/GL/94.1
- 13.Galanello R, Melis MA, Ruggeri R, et al. Beta thalassemia trait in Sardinia. *Hemoglobin* 1979;3:33-46.

14. Harvey RA, Champe PC. Talesemiler. In Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (Çevirenler) Biyokimya 2.Baskı, İstanbul; Tayf Ofset 1997
15. Tadmouri GO, Tüzmen Ş, Özçelik H, et al. Molecular and Population Genetic Analyses of β -thalassemia in Turkey, Am. J. Hemat. 1998;57:215-20.
16. Williams TN, Maitland K, Bennett S, et al. High incidence of malaria in alpha-thalassaemic children. Nature 1996; 383:522-5.
17. Çavdar AO, Arcasoy A. Incidence of Beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. Acta Hemat. 1971;45:312-317.
18. Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. STED. 2004; 13:58-9.
19. Gümrük F. Talasemi Intermedia. Talasemi Tanı ve Tedavi. Talas Fed Yay. S 247-53.
20. Gumruk F, Altay C. Talasemi. Katkı Ped Der 1995;3:307-26.
21. Engle MA. Cardiac involvement in Cooley's anemia. Ann N Y Acad Sci 1964; 119:694-702.
22. Aydınok Y. Talasemi Tanı ve Tedavi. Talasemide demir yükü ve şelasyon. S159-73.
23. Borgna PC, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. Ann N Y Acad Sci 1998; 850:227-31
24. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. Ann N Y Acad Sci 1980; 344:397-404
25. Borgna PC, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Survival and complications in thalassemia. Ann NY Acad Sci 2005; 1054:40-47.
26. Tanner M, Westwood MA, Galanello R, Pennell DJ. Baseline findings of CMR driven randomized controlled trial of iron chelation therapy in thalassemia major. J Cardiovasc Magn Reson 2005; 7: 31-2.
27. Olivieri NF, Nathan DG, McMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med 1994; 331:574-8.
28. Borgna PC, Rugolotto S, Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004;89 10: 1187-93

29. Mancuso L, Panzarella G, Bartolotta TV, Midiri M, Renda D, Maggio A. Cardiac complications in thalassemia: noninvasive detection methods and new directions in the clinical management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:439–52.
30. Kremastinos D, Tsiapras DP, Tsetsos GA, Rentoukas EI, Vretou HP, Toutouzas PK. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in betathalassemia major. *Circulation* 1993; 39:503–8.
31. Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D ed (s). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003: 842-921
32. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, et al.. Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med* 2008;9:515–25
33. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, Kontoghiorghes GJ. Low serum ferritin levels are misleading for detecting cardiac iron overload and increase the risk of cardiomyopathy in thalassemia patients. The importance of cardiac iron overload monitoring using magnetic resonance imaging T2 and T2*. *Hemoglobin*. 2006;30:219-7.
34. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassaemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005;1054: 373-8.
35. Alvarez-Guisasola F. Anemias hemolíticas, in *Pediatría*, Meneghello J, 4th edition, Santiago, Chile, 1991, 1274-5.
36. Bassimitci S, Eroglu E, Akalar M. Effects of thalassemia major on components of the craniofacial complex, *Br J Orthodontics* 1996 ;23: 157-62.
37. Saenger P, Schwartz E, Markenson AL, et al. Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassemia. *J Pediatr* 1980; 6: 214- 8.
38. Tolis G, Politis C, Kontopoulou I, et al. Pituitary somatotropic and corticotropic function in patients with beta-thalassemia on iron chelation therapy. *Birth Defects* 1987; 23: 449-52.
39. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 581-6.
40. Tadmouri G.O, Başak A. N. β -thalassemia in Turkey. A review of the clinical epidemiological molecular and evolutionary aspects, *Hemoglobin* 2001; 25:227-39.

41. Tadmouri G. O. β -thalassemia in Turkey; Distribution, diversity, evolution and phenotype-genotype correlations, Doktora Tezi, Boğaziçi Üniversitesi (1999)
42. Vrettou C, Synodinos T. J, Tzetis M, Malamis G, Kanavakis E. Rapid screening of multiple betaglobin gene mutations by real-time PCR on the LightCycler: application to carrier screening and prenatal diagnosis of thalassemia syndromes. *Clin Chem* 2003;49:769-76..
43. Borgna PC, Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2004;42:1319-65.
44. Webthal [http://www.talassemia.it/sito_eng/THAL_intro_eng.html]
45. Karakaş Z. Talasemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yeni Şelatörler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5:15-27
46. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De-Stafano P, et al. Survival and disease complication in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850: 227-31.
47. Engle MA. Cardiac involvement in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 119:694-702.
48. Matthew R. Brain M. et al. Thalassemia. *Current Therapy in Hematology Oncology-3*, Philadelphia: Decker; 1988:39
49. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. *Br J Haematol* 2000; 108: 305-312
50. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood* 2010;115 12: 2364-71
51. Lucarelli G, (ed): *Proceedings of the Third International Symposium on Bone Marrow Transplantation in Thalassemia*, Pesaro, Italy 1996. *Bone Marrow Transplant.* 19 (suppl 2), 1997:1-206
52. Anak S. Talasemi Tanı ve Tedavi. Talasemide kemik iliği transplantasyonu. S 231-42.
53. Soner G, Kurdoğlu G. Beslenme ve Beslenme Bozuklukları -Mineraller. *Pediatrici Cilt I. Nobel Tıp Kitabevi.* 1993;7:369-75.
54. Worwood M, Serum ferritin-Iron metabolism. *Iron.* Newyork, Churchill Livingstone.1980;4:59-60

55. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi, Klinik Hematoloji, Nobel Tıp Kitabevleri. İzmir 2003;4:47–62.
56. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993;42:81-85.
57. Origa R, Bina P, Agus A, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. *Haematologica* 2005;90: 1309-14.
58. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson.*2006;8:543–7.
59. Christoforidis A, Haritandi A, Tsatra I, et al. Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with beta-thalassaemia major: comparison between different chelation regimens. *Eur J Haematol.* 2006;78:52–7.
60. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Ferritin in iron metabolism. *Hematological Oncology.* 1993;11: 105
61. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia register. *Lancet* 2000, 355: 2051-2.
62. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haematol* 1996, 95: 26-36.
63. Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29:707–69.
64. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24:341–56.
65. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation.* 1993;88:1004–9.
66. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 1996; 77:828 –31.
67. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation.* 1992; 86:1081–8.

68. Mair J, Friedl W, Thomas S, et al. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1999; 230: 132–42.
69. Maisel A, Kirshnaswamy P, Nowak R, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161–7
70. Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, et al. prognostic role of B-type natriuretic level in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1047–52.
71. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol.* 2006;85:315–9
72. Tuncer C, Özdemir R, Güven A ve ark: sağlıklı bireylerde standart ve komplet elektrokardiyografik kayıttaki QT, QTc İntervalleri ve Dispersiyon Değerleri. *MN Kardiyoloji* 1997;4:329-32
73. Kulan K, Tuncer C, Bostan M. et al: Dispersion of ventricular repolarization as diagnostic tool for assesment of diabetic autonomic neuropathy. *Diab Res* 1994;27:145-51
74. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-4
75. Aksöyek S, Batur M, Atalar MK. Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen taşiaritmilerde QT dispersiyonu. *Türk Kardiyol Der Arş,* 1996;24:88-92
76. Lepeshkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952;26:378-88
77. Aksoy M, Hobikoğlu G, Gürsüner M ve ark. Kararsız anginanın risk değerlendirmesinde QT dispersiyonu; klinik takip, troponin T ve sintigrafik verilerle korelasyonu. *Türk Kardiyol Der Arş* 1999;27:20-5
78. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart GP. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and holter abnormalities. *Br Heart J* 1994; 71:268-73
79. Wei Kdorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:859-63

80. Miorelli M, Buja G, Melacini P, Fasoli G Nava A. QT interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest. *INT J Cardiol* 1994;45:121-7
81. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurements of QT dispersion. *Circulation* 1998;98:2160-7
82. Fak A.S, Tezcan H,, Oktay A, QT Dispersiyonu. İlginç Bir Araştırma Konusu mu, Klinik Değer Taşıyan Bir Tanı Yöntemi mi? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:51-59
83. Ülger Z, Aydınok Y, Ertürk L, Gürses D, Özyürek R. Evaluation of QT dispersion in β thalassaemia major patients. *Am J Hem* 2006;81:901–906
84. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:36-44
85. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995;70:955-64
86. Corr PB, Yamado KA, Withkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN, Morgan HF, eds. *The Heart and cardiovascular system*. New York, Nr: Raven press; 1986:1343-1403
87. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256–62.
88. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. *Med Biol Eng Comput*. 2006 Dec;44(12):1031-51. Epub 2006 Nov 17. Heart rate variability: a review.
89. Task Force of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65
90. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol*. 1985;248: H151-H153
91. Açıkgöz S, Diker E. Kalp Hızı Değişkenliği. *MN Kardiyoloji*. 1996;3:275-8
92. Franzoni F, Galeta F, Di Muro C, Buti G, Pentimone F, Santoro G. Heart rate variability and ventricular late potentials in β -thalassemia major. *Haematologica* 2004; 89:233-4
93. Narayan SM. T-wave alternans and susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 269–281.

94. Therese F, Amram T. The Usefulness of Microvolt T-Wave Alternans in the Risk Stratification of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *IMAJ* .2009;11:606-9
95. Hohnloser S, Klingenhöben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen J. Tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular prospective observational study *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41;2220-4
96. Nearing BD, Huang AH, Verrier RL. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T-wave. *Science* 1991;252:437–40.
97. Nearing BD, Oesterle SN, Verrier RL. Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res* 1994;28:1440–9.
98. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75–82.
99. De Ferrari GM, Sanzo A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: Can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhyt.* 2009;6:29-35
100. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J* 2007;28:2332–7.
101. Minkkinen M, Kähönen M, Viik J, et al. Enhanced predictive power of quantitative TWA during routine exercise testing in the Finnish Cardiovascular Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 408-15
102. Verrier RL, Nearing BD, LaRovere MT, et al. Ambulatory ECG-based tracking of T-wave alternans in post-myocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:705–11.
103. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: Results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2268–74.
104. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation* 2005;111:3217–20.

105. Ferrero P, Castagno D, Massa R, et al. Spinal cord stimulation affects T-wave alternans in patients with ischaemic cardiomyopathy: a pilot study. *Europace* 2008;10:506–8.
106. Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt Twave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13: 502–12.
107. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *European Heart Journal* 2007; 28:2332–7
108. Verrier R, Kumar K, Nearing B, et al. Basis for Sudden Cardiac Death Prediction by T-Wave Alternans from an Integrative Physiology Perspective. *Heart Rhythm*. 2009; 6: 416–22.
109. Ghugre NR, Enriquez MC, Gonzalez I, et al. MRI Detects Myocardial Iron in the Human Heart. *Magnetic Resonance in Medicine* 2006;56:681–6
110. Cuomo S, Mayer M C., Comoletti C, Onofrio AD, Buffardi S, Russo V. Abnormal QT Dispersion Predicts Unexpected Sudden Death in Young Patients with Thalassemia Major, *Ann Noninvas* 1999; 4:295-300
111. Magrì D, Sciomer S, Fedele F, et al. Increased QT variability in young asymptomatic patients with β -thalassemia major. *Eur J Hem* 2007;79:4:322-9
112. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:14–34.
113. Kremastinos D, Tsetsos GA, Tsiapras DP et al Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study, *Am J Med* 2001;11:349-54
114. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302
115. Özyürek AR. Hemoglobinopatilerde Kardiyak Komplikasyonlar, talasemi ve hemoglobinopatiler S:175-177
116. Gürses D, Ülger Z, Levent E, Aydınok Y, Özyürek AR, Time domain heart rate variability analysis in patients with thalassaemia major. *Acta Cardiologica*, 2005;60:477-82
117. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989;2:27-30.

118. Chiara B, Crivellaro W, Sara R et al. Early detection of cardiac dysfunction in thalassemic patients by radionuclide angiography and heart rate variability analysis. *Eur J Haem* 2005;74:517–22
119. Garadah T.S., Mahdi N, Kassab S, Shoroqi I, Abu-Taleb A, Jamsheer A. The pro-BNP Serum Level and Echocardiographic Tissue Doppler Abnormalities in Patients with Beta Thalassemia Major. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*2010;4: 135-41
120. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-41.
121. Fontaine JM, Ofili EO, Adenaike MB, VanDecker W, Haywood LJ. Clinical Assessment of the Risk for Sudden Cardiac Death in Patients with Sickle Cell Anemi. *J The National Medical Associatio.* 2008;100:360-68
122. Shimaji T, Nakamura Y, Kinoshita M et al. T wave alternans in patients with cardiac sarcoidosis. *J Electrocardio*, 1999;32: 205
123. Meloni A, Pepe A, Zyw L, et al. N-terminal fragment of proBNP is a marker of high cardiac output cardiomyopathy evaluated by CMR in thalassemia syndromes. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12. 2010:P266
124. Slawnych PM, Nieminen T, Kähönen M, et al. Post-Exercise Repolarization Alternans Assessment. *JACC Vol.* 2009;53:1130–7

