

T.C.PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TALASEMİK KARDİYOMYOPATİNİN
TANI VE İZLEMİNDE
B-TİP NATRİÜRETİK PEPTİDİN (NT-proBNP)
YERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. YASİN TUĞRUL KARAKUŞ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF. DR. AZİZ POLAT

DENİZLİ - 2008

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Doç.Dr.Serap SEMİZ

ÜYE : Prof.Dr.Aziz POLAT

ÜYE : Prof.Dr.İlknur KILIÇ

ÜYE : Prof.Dr.Babür KALELİ

ÜYE : Yrd.Doç.Dr.Mine CİNBIŞ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

30/06/2008


Prof.Dr.Zafer AYBEK
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Dekanı

TEŞEKKÜR SAYFASI

Eğitim ve araştırma hastanesinin gerekliliklerini yerine getiren ve bizlerin bu ortamda etkin bir şekilde çalışmamıza uygun olanakları sağlayan Başhekimimiz sayın Prof.Dr. Zafer SINIK' a;

İhtisasım boyunca ve tez çalışmam sırasında mesleki bilgi, görgü ve deneyimleriyle beni yetiştiren, tecrübesini paylaşmaya hazır danışmanım, her zaman moral aşlayarak destekleyen ve akademik kişiliğiyle bir model olan değerli hocam Prof.Dr. Aziz POLAT' a;

Uzmanlık eğitimimim süresince her türlü yüksek bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım; Doç.Dr. Serap SEMİZ' e, Prof.Dr. Hacer ERĐİN' e, Prof.Dr. İlknur KILIÇ' a, Doç.Dr. Dolunay GÜRSES' e, Doç.Dr. Ahmet AKÇAY' a, Yrd.Doç. Dr. Mine CİNBIŞ ile Uz.Dr. zmert ÖZDEMİR, Uz.Dr. Yasemin IŐIK BALCI ve Uz.Dr. Mehmet AKIN' a, ayrıca tez ve tıbbi konularda desteğini gördüğüm, Prof.Dr. Bünyamin KAPTANOĞLU, Doç. Dr. Harun EVRENGÜL, Dr. Murat İNAN ve Levent CERİT ile birlikte çalışmaktan ve tanımaktan onur duyduğum, kader birliği yaptığımız değerli asistan arkadaşlarıma, sağlık hizmetinin işleyişinde vazgeçilmez rol oynayan hemşire arkadaşlarım ve diğer sağlık personeline;

Bu tezi maddi olarak destekleyen Türk Hematoloji Derneği' ne [Bu alışma Türk Hematoloji Derneği Araştırma Projelerini Destekleme Programı (No:05/F) ile desteklenmiştir],

Benim bugünlere kadar gelmemde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen canım annem şerife KARAKUŞ ve canım babam Mustafa KARAKUŞ' a, kendilerinden her zaman fedakarlık ve destek gördüğüm Yasemin ve Hülya ablama,

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Yasin Tuğrul KARAKUŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
TALASEMİ MAJÖR	2
EPİDEMİYOLOJİ	2
HEMOGLOBİN	2
GENETİK VE PRENATAL TANI	3
DEMİR METABOLİZMASI VE TOKSİSİTESİ	3
HEMAKROMATOZİS	3
KLİNİK BULGULAR	4
BETA TALASEMİ MAJÖR	4
BETA TALASEMİ İNTERMEDİA	4
BETA TALASEMİ MİNÖR	4
LABORATUVAR BULGULARI	5
KOMPLİKASYONLAR	5
KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR	6
TALASEMİ MAJORDA TEDAVİ	7
TRANSFÜZYON TEDAVİSİ	7
DEMİR ŞELASYONU	8
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	9
EKOKARDİYOGRAFI	9
KALP FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRMESİ	10
SİSTOLİK FONKSİYONUN DEĞERLENDİRMESİ	10
DİYASTOLİK FONKSİYONUN DEĞERLENDİRMESİ	10
ENALAPRİL	11
NATRİÜRETİK PEPTİDLER	12
GENEL BİLGİ	12
KALP VE NATRİÜRETİK PEPTİD SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ	12

NP LERİN RENAL ETKİLERİ	13
ANP SALGILANIMI	14
BNP SALGILANIMI	14
KARDİYAK DİSFONKSİYONDA NATRİÜRETİK SİSTEM	16
GEREÇ VE YÖNTEM	17
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	71
ÖZET	74
YABANCI DİL ÖZET	76
KAYNAKLAR	78

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1: Talasemi major ve kontrol grubunun yaş, boy ve ağırlıklarının karşılaştırılması

Tablo-2: Talasemi majorlu hastaların transfüzyon parametreleri

Tablo-3: Tedavi almayan talasemi major grubu ve çalışmaya alınan talasemi major grubunun yaş ve transfüzyon parametreleri

Tablo-4: Çalışmaya alınan TM grubunun 0-6-12-18. aylardaki pretransfüzyonel Hb düzeyleri ve bunların kontrol TM grubu ile karşılaştırılması

Tablo-5: Talasemi major ve kontrol grubunun sol kalp Ekokardiyografik ölçümleri

Tablo-6: Talasemi major ve kontrol grubunda sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-7: Tedavi verilmeyen TM grubu ve çalışmaya alınan TM grubunun 0. ay ölçümleri ile kontrol grubunun diyastolik fonksiyon göstergesi olan Ekokardiyografik parametreleri

Tablo-8: Talasemi major grubunda 6-12-18. ay sol kalp Ekokardiyografi parametreleri ve doku Doppler Ekokardiyografik ölçüm sonuçları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Tablo-9: Talasemi major grubunda 6-12-18. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçları ve bunların kontrol ile karşılaştırılması

Tablo-10: Talasemi major grubunun 0-6-12-18. aylardaki serum NT-proBNP düzeyleri ve bunların kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo-11: NT-proBNP için farklı cutt-off ölçümlerde sensitivite, spesifite, PPV ve NPV

Tablo-12: Talasemi major grubunda 0. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-13: Talasemi major grubunda 0. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-14: Talasemi major grubunda 6. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-15: Talasemi major grubunda 6. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-16: Talasemi major grubunda 12. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-17: Talasemi major grubunda 12. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-18: Talasemi major grubunda 18. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-19: Talasemi major grubunda 18. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-20: Talasemi major grubunda 0-6-12-18. ay ferritin sonuçları

Tablo-21: Talasemi major grubunda 0. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-22: Talasemi major grubunda 0. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-23: Talasemi major grubunda 6. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-24: Talasemi major grubunda 6. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-25: Talasemi major grubunda 12. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-26: Talasemi major grubunda 12. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-27: Talasemi major grubunda 18. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-28: Talasemi major grubunda 18. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Tablo-29: Talasemi major grubunda 6-12-18. ay diyastolik disfonksiyon parametresi olan Ekokardiyografik ölçüm sonuçları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Tablo-30: Talasemi major grubunda 0-6-12-18. ay diyastolik disfonksiyon parametresi olan Ekokardiyografik ölçüm sonuçları ile NT-proBNP karşılaştırılması

Tablo-31: Talasemi major grubunda 0-6-12 ve 18. ay NT-proBNP ve Ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

- Şekil-1:** Natriüretik peptidlerin aminoasit yapısı
- Şekil-2:** Kardiyak NP' lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri
- Şekil-3:** ANP'nin sentez, depo ve sekresyonu
- Şekil-4:** BNP'nin sentez ve sekresyonu
- Şekil-5:** proBNP'nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NT-proBNP' ye enzimatik dönüşümü
- Şekil-6:** 0. ay ferritin ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon
- Şekil-7:** 0. ay mit E ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon
- Şekil-8:** 6. ay IVSK ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon
- Şekil-9:** 6. ay SVADK ile pretransfüzyonel Hb arasında
- Şekil-10:** 6. ay SVK ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon
- Şekil-11:** 18. ay frak kıs ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon
- Şekil-12:** 18. ay EF ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon
- Şekil-13:** 12. ay sağ deselerasyon zamanı ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon
- Şekil-14:** Sağlıklı kontrol, talasemi kontrol ve çalışma grubunda NT-proBNP düzeyleri
- Şekil-15:** Çalışma grubunda ortalama ferritin düzeyleri
- Şekil-16:** 6.ay NT-proBNP ve ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon
- Şekil-17:** 12.ay NT-proBNP ve ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon
- Şekil-18:** 6. ay NT-proBNP ile sağ atriyum sistol çapı ile arasındaki korelasyon
- Şekil-19:** 12. ay NT-proBNP ile Mitral E/A arasındaki korelasyon
- Şekil-20:** 12. ay NT-proBNP ile EF arasındaki korelasyon
- Şekil-21:** 18. ay NT-proBNP ile mit A arasındaki korelasyon
- Şekil-22:** 18. ay NT-proBNP ile sağ İVRT arasındaki korelasyon
- Şekil-23:** Sol deselerasyon zamanının TM ve kontrol grubundaki değişimi
- Şekil-24:** Mitral E/A oranının TM ve kontrol grubundaki değişimi
- Şekil-25:** Sol izovolümik relaksasyon zamanının TM ve kontrol grubundaki değişimi
- Şekil-26:** Vp'nin TM ve kontrol grubundaki değişimi
- Şekil-27:** E/E' değişimi
- Şekil-28:** Ejeksiyon Fraksiyonunun TM ve kontrol grubundaki değişimi

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

TM	: Talasemi Major
Hb	: Hemoglobin
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
VSD	: Ventriküler septal defekt
SASÇ	: Sol atrium sistolik çapı (mm)
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
IVSK	: İnterventriküler septum kalınlığı
SVADK	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
SVK	: Sol ventrikül kitesi
SVKİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
SVSSH	: Sol ventrikül sistol sonu hacmi
SVDSH	: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi
KDİ	: Kalp debi indeksi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FK	: Fraksiyonel kısalma
Vp	: Flow propagation velocity
İVKZ	: İzovolümik kontraksiyon zamanı
İVRZ	: İzovolümik relaksasyon zamanı
AEZ	: Aort ejeksiyon zamanı
MPI	: Myokardiyal performans indeksi
DZ	: Deselerasyon zamanı
SğASÇ	: Sağ atrium sistolik çapı
SğVDSÇ	: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı
SğVDK	: Sağ ventrikül duvar kalınlığı
PEZ	: Pulmoner ejeksiyon zamanı
ANP	: Atriyal (A tip) natriüretik peptid
BNP	: Brain (B tip) natriüretik peptid

CNP	: C tip natriüretik peptid
DNP	: D tip natriüretik peptid
NP	: Natriüretik peptid
RAAS	: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
NPR-A	: Natriüretik paptid A reseptörü
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
GFR	: Glomerülofiltrasyon hızı
AT-II	: Anjiotensin II
NT-proANP	: N-terminal atrial natriüretik peptid
NT-proBNP	: N-terminal B tip natriüretik peptid
E	: Erken diyastolde tepe transmitral akış hızı
A	: Geç diyastolde tepe transmitral akış hızı
E'	: Erken diyastolik doluşla izlenen dalga
A'	: Geç diyastolde elektrokardiyografide P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olarak oluşan dalga
CBC	: Tam kan sayımı

GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler dünyada en sık rastlanan genetik bozukluktur (1). Otozomal resesif kalıtılan, hemoglobin polipeptitlerinden bir veya birkaçının sentezindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalar genellikle hayatın ilk 6 ayından sonra kan transfüzyonu ihtiyacı göstermektedirler ve hastalık transfüzyon yapılmadıkça ölümcül seyretmektedir. Hastalığın klasik tedavisi olarak yapılan periodik kan transfüzyonları ve artmış gastrointestinal demir absorpsiyonu nedeniyle sekonder hemakromatozis gelişmekte ve demir başlıca karaciğer ve dalak endokrin organlar, kalpte ileti sistemi ve myokardium olmak üzere tüm dokularda birikerek progresif toksisite geliştirmektedir. Talasemi majorlu (TM) hastalarda en sık ölüm nedeni olan kardiyak komplikasyonların erken tespiti, tedavi yaklaşımı açısından önemlidir (1,2,3). Talasemik hastalarda erken dönemde diyastolik geç dönemde sistolik disfonksiyon gelişir (4,5). Ekokardiyografi ile asemptomatik dönemde myokardiyal disfonksiyon saptanabilir.

BNP (Brain natriüretik peptit) ekstrasellüler volümün ve vasküler tonusun regülasyonunda önemli role sahip diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkili bir kardiyak hormondur (6,7). Sol ventrikül dolum basıncı ve sol ventrikül duvar gerilimindeki artışa yanıt olarak, ventrikül myositlerinden salgılanır (8,9,10). BNP erişkin ve çocuklarda çeşitli kalp hastalıkları ve kalp yetmezliğinde çalışılmıştır.

Bu çalışmanın amacı düzenli transfüzyon alan TM hastalarında kardiyak etkilenmeyi Ekokardiyografi ve NT-proBNP düzeyleri ile erken dönemde saptayabilmek, diyastolik disfonksiyon tespit edilen hastalarda enalapril ile tedaviye başlamak ve tedavi boyunca EKO parametreleri ve NT-proBNP düzeylerindeki değişiklikleri izleyerek NT-proBNP nin talasemik kardiyomyopati tanı ve izleminde belirteç olup olmayacağını belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

TALASEMİ MAJOR

Akdeniz anemisi, Cooley anemisi olarak da bilinen talasemi major ilk defa 1925 yılında Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır (3). Otozomal resesif kalıttır. Hemoglobinin bir komponenti olan beta globin zincirindeki sentez bozukluğu nedeniyle normal erişkin hemoglobini (HbA) ya hiç yoktur ya da yetersiz düzeydedir (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Talasemi dünyadaki en sık genetik bozukluktur. Dünya nüfusunun % 3'ü (150 milyon) beta talasemi geni taşıyıcısıdır ve 200'den fazla mutasyonu tanımlanmıştır (2,11,12). Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığı % 2 bulunmuştur ve bu bölgelere göre % 0.8 ile % 10.8 oranında değişmektedir (13).

Denizli'de talasemi taşıyıcılığı % 2.6 saptanmıştır (14). Yaklaşık 10 yıldır Denizli dahil olmak üzere bazı illerde evlilik öncesi taşıyıcılık talasemi taraması yapılmaktadır.

HEMOGLOBİN

Eritrosit proteininin % 95'ini oluşturan oksijen taşıyıcı bir proteindir. Erişkin hemoglobinleri HbA ($2\alpha, 2\beta$) ve HgbA2 ($2\alpha, 2\delta$) dir. HbA sentezi en erken 16-20. gestasyonel haftalarda görülür ve doğumda % 30 düzeyindedir. Doğumdan sonra HbF' in yerini HbA almaya başlar. HbA2 doğumda % 1'den azdır, 12. ayda normal olan % 2.0-3.4 düzeyine ulaşır (15).

Normal bir erişkinde HbA % 96 oranında bulunur. β^0 talasemi major'da β globin zinciri hiç sentezlenemez bu nedenle HbA hiç yoktur, HbF ve HbA2 ise artmış bulunur. β^+ talasemi majorda az miktarda β globin sentezi olur ve HbA tespit edilebilir. β talasemi taşıyıcılığı beta zincirlerinden birinin mutasyonu diğerinin normal olmasıdır. Çoğunlukla HbA2'nin % 3,5 üzerinde olması ile tanı konur (2,16).

GENETİK VE PRENATAL TANI

Beta globin gen kümesi 11. kromozom kısa kolu üzerindedir. İki yüzden fazla beta globin mutasyonu tanımlanmıştır. En sık nokta mutasyon görülür (2,3). Talaseminin sık görüldüğü illerimizden Antalya’da yapılan bir araştırmada 16 farklı mutasyon gösterilmiş ve % 44,4’ le en sık mutasyon IVSI-110 bulunmuştur. (17).

Prenatal tanı evlilik öncesi taramalarda anne ve babada taşıyıcılık tespit edilmişse yapılmaktadır. Gebeliğin 8-12. Haftalarında koryonik villus biyopsisi ile talasemi mutasyonları aranmaktadır (2).

DEMİR METABOLİZMASI VE TOKSİSİTESİ

Demir vücutta tüm hücreler için gerekli esansiyel bir element olup (18) hemoglobin (eritroid dokuda) ve myoglobin (kasta) aracılığı ile dokulara oksijen taşır (19,20). Vücut demirinin yaklaşık % 60-70’i eritrositlerdeki hemoglobinde (21,22) geri kalanı ise demiri plazmada taşıyan monomerik glikoprotein olan transferine bağlıdır. Transferinle bağlı olan bu ekstrasellüler demir solubl ve nontoksiktir. Kullanılmayan fazla miktarı ferritin olarak depolanır (23,24).

Transferinin bağlama kapasitesinin üzerindeki demir patolojiktir. Transferin bağlı olmayan demir artışı oksidatif stres oluşturarak hücresel proteinlere, membran lipitlerine ve nükleik asitlere toksik etki ile hücre ve doku hasarlanmasına sebep olur (20). Plazmadaki demirle beraber hücre içi nonhem demirin artmış olması ve yapısı bozuk globin zincirleri oksidatif stresin nedenidir. Talasemi major’da relatif artmış olan alfa globin zincirleri hücre membranında irreversible hasarlanma oluşturur (12,20,23,25).

HEMAKROMATOZİS

Hemakromatozis, hücresel düzeyde patolojik değişikliklere neden olan demir birikimidir. Talasemi majorda hem düzenli transfüzyonlar hem de gastrointestinal demir absorpsiyonunun artışı, hastalığın en önemli komplikasyonu olan sekonder hemakromatozise yol açar. Demir dalakta retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin glandlar ve myokardium olmak üzere hemen hemen tüm

dokularda birikir ve progresif olarak parankimal hücrelerde toksisite geliştirir (20,26-28).

KLİNİK BULGULAR

BETA TALASEMİ MAJOR

Homozigot beta talasemi olup klinik olarak beta talasemilerin en şiddetli formudur. Yenidoğan döneminden itibaren beta globin sentezinin azlığı ya da tamamen yokluğu ve defektif eritrosit üretimi nedeniyle gelişen inefektif eritropoez ve hemoliz sonucunda hayatın ilk yılında progresif ve şiddetli hemolitik anemi gelişir. İlk hastaneye başvuru bulguları anemiye bağlı solukluk, beslenme problemleri, iritabilite, letarji, ateş, karın şişliği, büyüme gelişme geriliği ve şiddetli olgularda kalp yetmezliği olabilir. (1-3). Normalin 10-30 katına kadar çıkabilen artmış eritropoez nedeniyle ve düzensiz transfüzyon alan hastalarda intramedüller kavitenin genişlemesine bağlı alın çıkıklığı, zigomatik kemiklerde büyüme, burun kökü basıklığı ile karakterize mongoloid yüz görünümü oluşmaktadır. Normal eritropoezin % 60-80' inin inefektif olması nedeniyle (29) gelişen ekstramedüller hematopoez sonucunda karaciğer ve dalak büyür. Hemokromatozis deride kahverengi pigmentasyona yol açar. Hipermetabolik süreç ateş, kilo kaybı ve hiperürisemi oluşturabilir (2,3,12). Multipl transfüzyonlar ve artmış olan gastrointestinal demir absorpsiyonu sekonder hemakromatozise yol açar. Hemakromatozis nedeniyle karaciğer, solunum, endokrin ve kardiyak komplikasyon bulguları ortaya çıkar. Bu nedenle hastalar düzenli transfüzyonla birlikte şelasyon tedavisine ihtiyaç gösterirler (2,3).

BETA TALASEMİ İNTERMEDİA

Talasemi majordan klinik olarak daha hafif beta talasemi formu olup farklı mutasyonlarla ilişkili olarak çeşitli fenotipler görülebilir. Hemoglobün düzeyinin 6gr/dl ile 10-12gr/dl arasında geniş bir aralığı vardır. Genellikle 7 gr/dl' nin üzerindedir ve araya giren enfeksiyonlar dışında transfüzyon gerektirmez. Artan gastrointestinal demir emilimi sonucu oluşan hemakromatozise ve kronik anemiye bağlı komplikasyonlar oluşabilir (2,3,30,31).

BETA TALASEMİ MİNÖR

Asemptomatik ve fizik bulguları normal olan, genellikle hafif anemi ile seyreden heterozigot beta talasemi formudur. Klinik ve laboratuvar olarak demir eksikliği ile karışabilir. Hemoglobin düzeyi genellikle 9-11 gr/dl olup genellikle polikliniklerde veya sağlık taramalarında fark edilirler. Hemoglobin elektroforezinde HbA2' nin artışı (% 3.5-7) ya da mutasyon çalışmalarıyla tanı konulur (1-3,10).

LABORATUVAR BULGULARI

Talasemi majorda transfüzyon yapılmaz ise hemoglobin düzeyi 2-3 gr/dl kadar düşebilir. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, hipokromi, mikrositoz, hedef hücreler, bazofilik noktalanma görülür (2). MCV 60-79 fL, MCH 12-18 pg/cell ve orta düzeyde retikülositoz bulunur. Hemoliz nedeniyle indirekt bilirübin yüksektir. Serum demir ve ferritini yüksek, transferrin saturasyonu % 80 nin üzerindedir. Tanı genellikle klinik olarak konya da hemoglobin elektroforezi ve mutasyon analizi ile kesinleşir. β^0 homozigot talasemide HbA hiç yoktur, HbA2 düşük, normal ya da artmış olabilir, HbF %10-90 olarak tesbit edilir. HbA2' nin talasemi major tanısında tanı değeri yoktur (3). Kemik iliği incelemesinde eritroid hiperplazi, morfolojisi bozulmuş, demir yüklü ve bazofilik noktalanma gösteren eritroid hücreler görülür (3,12).

KOMPLİKASYONLAR

Transfüzyon tedavisinin yetersiz olduğu hastalarda eritropoezin aşırı olması intramedüller kavitenin genişlemesine yol açarak tipik talasemik yüz görünümü, metakarpal ve metatarsal kemiklerde genişleme, radyolojik olarak kafatasında, uzun kemiklerde ve ellerde diploe mesafesinde artış görüldüğü iskelet değişikliklerine neden olur (2,3).

Endokrin sistem komplikasyonları morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyonlardan biri olup, puberte gecikmesi, büyüme geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, osteopeni, osteoporoz, bozulmuş glikoz toleransı ve diabet gibi bozukluklara neden olabilir (32,33).

Talasemi major hastalarında mortalitenin ikinci sıklıktaki nedeni, splenektomi, çinko eksikliği, makrofajların kemotaksisi ve fagositozundaki defektler sonucunda gelişen enfeksiyonlardır (34).

Talasemi major hastalarında yaş, karaciğer demir konsantrasyonu, transfüzyon miktarı ile direkt ilişkili olarak karaciğerde fibrozis gelişir. Transfüzyonlarla hepatit B ve C enfeksiyonu gelişebilir ve bu enfeksiyonlarla oluşan karaciğer disfonksiyonu, fibrozis ve siroz gelişimine katkıda bulunur. Transfüzyon ilişkili hepatitlerin % 90'ından fazlasında hepatit C sorumludur (3,12).

KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR

Talasemi majorda kardiyak komplikasyonlar (kalp yetmezliği, aritmi, myokardit, perikardit, myokard infarktüsü) en sık (% 71) ölüm nedenidir (32). İkinci dekatta ya da 20 gr demir birikimi olduğunda subklinik disfonksiyon başlar. Zamanla kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanan sol ventrikül disfonksiyonu gelişir. Kardiyak patolojiler ortalama 16 yaşta ortaya çıkar. Altı yaş gibi erken dönemde de çıkabilir. Kardiyak tutulumda halsizlik, çarpıntı, egzersiz performansında azalma, asit, pulmoner ve periferik ödem olabileceği gibi aritmi ile ani ölüm oluşabilir (3,27,35,36).

Erken dönemde diastolik geç dönemde sistolik disfonksiyon gelişir (4,5). Son dönem talasemik kardiyomyopati; sol ventrikül diastolik disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül dilatasyonu ile karşımıza çıkar (27,37).

Kardiyak disfonksiyon gelişimi multifaktöriyel olmakla birlikte en önemli neden sekonder hemakromatozistir (3).

Anemi nedeniyle artan kardiyak output hipermetabolik süreç oluşturur ve bu kardiyak disfonksiyona katkıda bulunur. Hemakromatozisin daha az olduğu talasemi intermedia grubunda kardiyak fonksiyonların bozulmuş olması aneminin önemini göstermektedir (30,31,38).

Düzenli şelasyon programı uygulanamayan talasemi majorlu hastalarda kardiyak patolojilerin gelişimi 3 dönemde incelenebilir (39).

Stage I (100 üniteden az transfüzyon)

Asemptomatik

Ekokardiyografi: Hafif düzeyde sol ventrikül duvar kalınlaşması

Radyonüklid sine anjiyografi. Normal

24 saat EKG: normal

Stage II (100-400 ünite transfüzyon)

Asemptomatik veya hafif halsizlik

Ekokardiyografi: Sol ventrikül duvar kalınlaşması, sol ventrikül dilatasyonu, normal ejeksiyon fraksiyonu

Radyonüklid sine anjiyografi: istirahatte normal, egzersizle ejeksiyon fraksiyonunda azalma olabilir.

24 saat EKG: atriyal ve ventriküler erken atımlar

Stage III (400 üniteden fazla transfüzyon)

Çarpıntı ve/veya konjestif kalp yetmezliği

Ekokardiyografi: Azalmış ejeksiyon fraksiyonu

Radyonüklid sine anjiyografi: istirahatte normal ya da azalmış, egzersizle azalmış ejeksiyon fraksiyonu

24 saat EKG: atriyal ve ventriküler erken atımlar.

TALASEMİ MAJORDA TEDAVİ

TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

Talasemi major tedavisinde hipertransfüzyon tedavi rejimi uygulanmaktadır (2,3,12,16,40). Talasemi major tanısı konulan hastaların hemoglobin değeri 7 gr/dl altına düştüğünde transfüzyon uygulanmaya başlanır. Pretansfüzyonel hemoglobin 9.5-10 gr/dl üzerinde olacak şekilde, 3-4 hafta aralıklarla, 15 ml/kg lökositten arındırılmış eritrosit süspansiyonları ile transfüzyon yapılır (3,12,16). Böylece aşırı ekstramedüller hematopoez ve doku hipoksisi engellenir, yeterli oksijenizasyon ile normal büyüme gelişme sağlanıp, iskelet deformitelerinin oluşması önlenir. Eritropoez baskılanarak intestinal demir absorpsiyonu minimale iner. Ayrıca bozuk eritrositler dolaşımda daha az miktarda olacağı için splenomegali ve hipersplenizm daha az görülür (12,16). Hipertransfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonu

hemokromatozistir. Viral enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar ve alloimmünizasyon diğer önemli transfüzyon komplikasyonlarındandır (12)

DEMİR ŞELASYONU

Eritrosit transfüzyonları ile yılda 5-6 gr kadar demir hastaya verilmektedir (28). Kan transfüzyonlarına ilave olarak intestinal demir absorpsiyonunun fazla olması demir birikimini daha da artırmaktadır (12).

Talasemi majorda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan hemokromatozisin önlenmesi ve tedavisinde demir şelasyonu için desferrioksamin (DFO) ve deferipron (DFP) kullanılmaktadır. (3).

Desferrioksamin (DFO) büyük molekül ağırlıklı bir preparat olduğundan intestinal absorpsiyonu iyi değildir. Bu nedenle oral verilmez. Genellikle 20-60 mg/kg/gün, 8-12 saat süreyle subkutan gece infüzyonu şeklinde kullanılmaktadır (3). Transfüzyon sayısı 10-15 üniteyi geçtiğinde ya da serum ferritin düzeyi 1000 ng/dl' yi aştığında şelasyona başlanır (41). Serbest demiri bağlayıp hidroksil radikallerinin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu önleyerek etki eder (42). Demir fekal ve üriner yolla atılır (3,32). Lokal ve anafilaktoid reaksiyonlar, katarakt, gece körlüğü, görme alanının azalması, sensorinöral işitme kaybı, metafizyal displazi gibi toksik yan etkileri vardır (16).

Deferipron (L1) Avrupa' da 1999 yılında, ülkemizde ise 2004 yılında lisans almış, son 20 yıldır üzerinde çalışılan, intestinal absorpsiyonu iyi olduğu için oral kullanılabilen demir şelatörüdür (43). Parankimal ve retikuloendotelial hücreler ile transferrin, laktoferrin ve hemosiderin mobilizasyonu sonucu oluşan demir başlıca şelasyon kaynağıdır. Yemeklerden 1 saat önce 75mg/kg/gün 3 dozda verildiğinde 40 mg/kg/gün desferrioksamine eşit demir atılımı sağlar. Demir sadece idrarla atılır (4, 49). Kardiyak MR çalışmalarında kardiyak demir yükünü azaltmada ve kardiyak fonksiyonları düzeltmede desferrioksaminden daha etkili bulunmuştur (44,45). En ciddi yan etkisi % 0.6 oranında görülen agranülositozistir. Hastaların % 5.6' sında nötropeni gelişmiştir. Gastrointestinal belirtiler, artralji, çinko eksikliği diğer yan etkileridir (36).

Talasemi major hastalarında sekonder hemokromatozisin tedavisinde kombine şelasyon tedavi rejiminin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Haftada 2-3 gün desferrioksamin ve hergün deferipron önerilmektedir (36,46).

Askorbik asit desferrioksaminle birlikte kullanıldığında şelate olabilecek demir havuzunu genişletir. E vitamininin antioksidan özellikleri nedeniyle eritrositlerin yaşam süresini artırır. Kemik iliğinin hiperaktivitesi sonucu rölatif folik asit eksikliği ve demirle birlikte çinko şelasyonu olduğu için çinko eksikliği sık görüldüğünden hastalara folat ve çinko desteği önerilmektedir (3,16).

Hipersplenizm gelişen hastalarda splenektomi ile transfüzyon ihtiyacı azalır, dolayısı ile hemokromatozis de azalır (16).

Talasemide ilk kemik iliği transplantasyonu (KİT) 1981 yılında HLA uygun kardeşten yapılmıştır ve halen tek küratif tedavi olarak uygulanmaktadır (3). Tedavi başarısı % 80 olarak bildirilmiştir (47).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

EKOKARDİYOĞRAFI

Ultrasonun kalp hastalıklarının tanısında uygulanmasına ekokardiyografi adı verilir. Kalbin anatomisi ve fonksiyonlarını incelemede, konjenital ve edinsel kalp hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılan güvenli, noninvazif bir yöntemdir (48).

1970'li yılların ortalarına kadar ekokardiyografik incelemeler M-mode olarak adlandırılan teknikle yapılmıştır. M-mode ekokardiyografi bir çok kalp hastalığının tanısını kolaylaştırmıştır. Bununla birlikte yapısal kalp hastalıklarında birçok defekti saptamada yetersiz kalmıştır. Bu nedenle 2 boyutlu ekokardiyografi 1980' li yılların ortalarında başlıca tanı yöntemlerinden biri olmuştur (49). Doppler ekokardiyografi ile özellikle hareket halinde olan kan hücrelerinin yansıttığı ses dalgaları değerlendirilir. İlk kez periferik arter ve venlerin obstruksiyonlarını belirlemede kullanılmıştır. Daha sonra kalbin içerisinde bölümler arasında ve büyük damarlar da ki kan akımını incelemede ve iki boyutlu ekokardiyografi ile birlikte akım hızlarını ve yöntemlerini tespit ederek kapak disfonksiyonlarında ve şantlı lezyonların

tespitinde çok değerli bir tanı yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Doku Doppler ekokardiyografi ise son yıllarda kullanılmaya başlanan konvansiyonel pulse Doppler'in modifiye şeklidir ve myokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1989' da tarif edilmiştir. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kan akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, myokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir. Böylece myokardiyal sistolik ve diyastolik hareket hızları global veya bölgesel olarak ölçülebilir (50).

KALP FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

SİSTOLİK FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma ve sistolik zaman intervalleri, kronik ve akut miyokardiyal hastalıklarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan en önemli ölçümlerdir (51).

Fraksiyonel kısalma (FS) (%): (Diyastol sonu çapı - sistol sonu çapı/Diyastol sonu çapı) x 100 formülü ile hesaplanır. Normal değeri % 28-44 ortalama % 36 dır. Primer miyokardiyal hastalıklarda, doksorubisin kardiyotoksitesinde, volüm ve basınç artışında azalır (51).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) (%): (Diyastol sonu volüm - sistol sonu volüm/Diyastol sonu volüm) x 100 formülünden hesaplanır. Normal değeri % 64-83 ortalama % 74 dür (51).

Sistolik zaman intervalleri: Ventrikülün preejeksiyon periodu ve ventriküler ejeksiyon zamanından hesaplanır. Sağ preejeksiyon periodu / sağ ventriküler ejeksiyon zamanı = 0.24 (0.16-0.3) Büyük VSD ve pulmoner hipertansiyonda artar.

Sol preejeksiyon periodu/sol ventrikül ejeksiyon zamanı = 0.35 (0.3-0.39)
konjestif kalp yetmezliğinde artar (51).

DIYASTOLİK FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Son yıllarda diyastolik fonksiyonların önemi artmıştır. Sol ventrikül diyastolünü ventrikül relaksasyonu ile sol ventrikül hacminin ve kaslarının gerginliği oluşturur. Dört dönemi vardır.

1-İzovolumik relaksasyon zamanı,

2-Hızlı doluş safhası,

3-Yavaş doluş dönemi ve

4-Atriyal kontraksiyon dönemi (52).

Diyastolik disfonksiyonun belirtileri sistolik disfonksiyonunun öncüsüdür. Değerlendirilmesinde Doppler-ekokardiyografi en sık kullanılan yöntemdir. Peak E dalgası, peak A dalgası ve E/A oranı, deselerasyon zamanı (DZ), atriyal dolum fraksiyonu, izovolumik relaksasyon zamanı (IVRZ) diyastolik fonksiyon parametreleridir. Bu diyastolik fonksiyon parametreleri preload artış ya da azalışından, kalp hızından ve atrial aritmilerden etkilenir (51).

Renkli M-mode ekokardiyografi ile ölçülebilen Vp (flow propagation velocity) kan akımının diyastolün erken aşamalarında sol ventrikül boşluğuna doğru yayılım hızını gösterir. Bu parametre çocuk yaş grubu için sol ventrikül relaksasyon değişikliklerini gösteren yeni bir parametredir. Dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati ve iskemik kardiyomiyopatide azalır (53,54).

Diyastolik disfonksiyon azalmış relaksasyon paterni ve restriktif patern olarak iki şekilde belirlenir. Azalmış relaksasyon paterni hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati, çeşitli nedenlerle oluşan sol ventrikül hipertrofi, iskemik kalp hastalığı, miyokardiyal hastalıkların diğer formları, azalmış preload ve artmış

afterload durumlarında ortaya çıkar. Restriktif patern ise preload artışı olan restriktif kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğinde görülür (55).

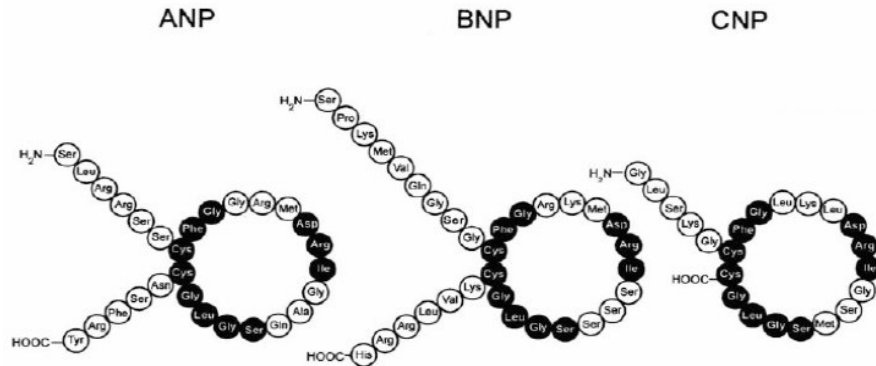
ENALAPRİL

Anjiotensin konverting enzim (ACE), renin tarafından plazmada ve dokularda oluşturulan anjiotensin I' in anjiotensin II' ye dönüşümünü sağlar. Bu enzimin inhibisyonu plazma ve dokularda anjiotensin düzeyini azaltarak hem arteriollerde hem de venüllerde vazodilatasyona yol açar ve afterloadı azaltır. Bu gruptaki ilaçlar kalp debisini düşürmezler, kalp hızında belirgin bir değişiklik yapmazlar. Kardiovasküler sistemin hemodinamiğinin düzenlenmesine katkıda bulunan refleks mekanizmaları bozmazlar, hatta düzeltebilirler (56).

NATRIÜRETİK PEPTİTLER

GENEL BİLGİ

Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atrial/A tipi Natriüretik Peptid (ANP), Brain/B tipi Natriüretik Peptid (BNP), C tipi Natriüretik Peptid (CNP) ve D tipi Natriüretik (DNP) peptiddir. Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. ANP, BNP, CNP'de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (Şekil-1) (57).

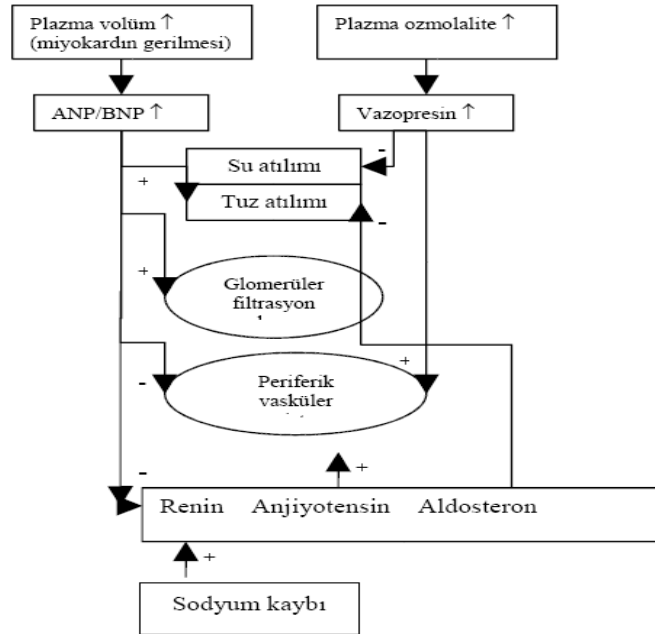


Şekil-1: Natriüretik peptidlerin aminoasit yapısı

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptitler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar (58).

KALP VE NATRIÜRETİK PEPTİD SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. NP ler; aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptitlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. Yapılan çalışmalarda ANP sentezinin genetik yolla inhibisyonu ya da natriüretik peptit reseptör-A'nın (NPR-A) devre dışı bırakılması sonucu hipertansiyon ve ventrikül hipertrofisi olduğu gösterilmiştir. RAAS'inde vazopresin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu artırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler, periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürez arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar (6,7) (Şekil-2).



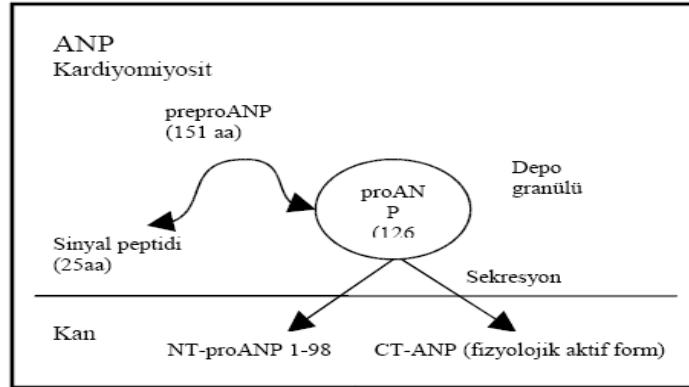
Şekil-2: Kardiyak NP'lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri

NP LERİN RENAL ETKİLERİ

ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki ederler. Glomerülde afferent arteriyolde dilatasyon ve efferent arteriyolde ise konstrüksiyon oluşturarak GFR'yi (glomerüler filtrasyon hızı) arttırmaları. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırır. Aynı zamanda renin, anjiotensin II (AT-II) ve aldosteron düzeylerini baskılayarak natriüretik ve diüretik etki oluştururlar (59).

ANP SALGILANIMI

ANP primer olarak atriyumda sentezlenmekle birlikte sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventriküllerden de sentezlenir (60). Damar içi volüm artışı nedenli atriyum duvar geriminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arginin, vazopresin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriyumdaki kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriyopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. N-terminal-proANP (NT-proANP), yüksek molekül ağırlığa sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrılır (61) (Şekil-3).

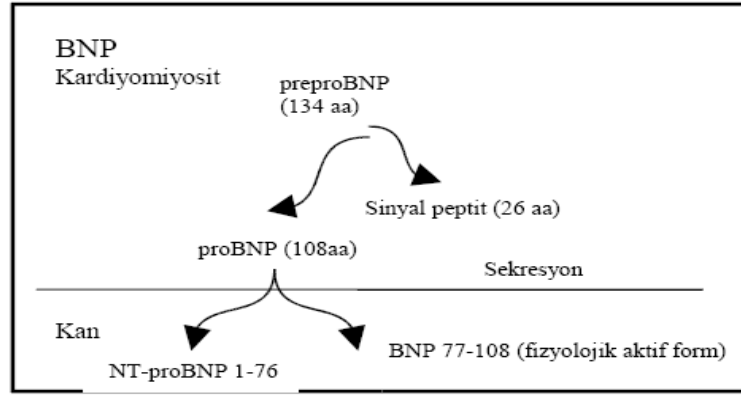


Şekil-3: ANP'nin sentez, depo ve sekresyonu

BNP SALGILANIMI

BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. BNP'nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP'nin ilk olarak domuz

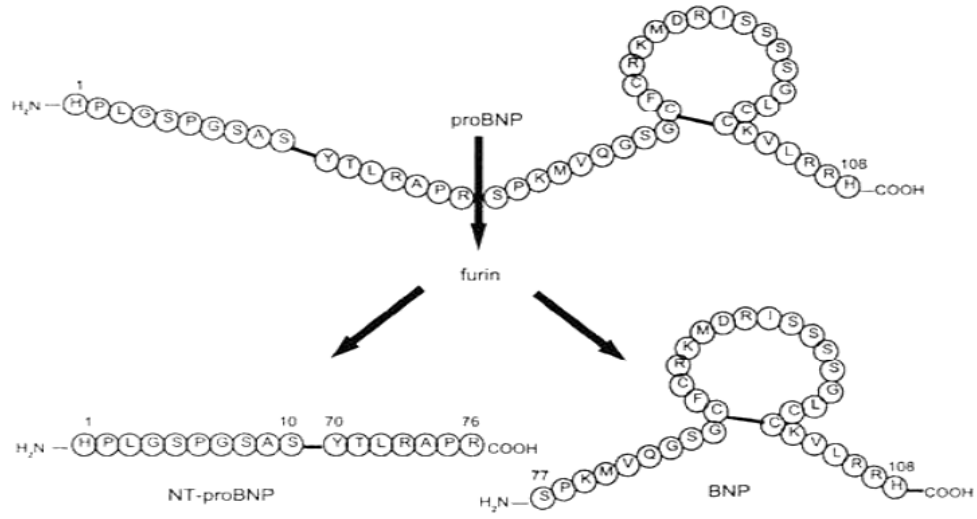
beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. Pro BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır (Şekil-4). Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerilimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar. Kısacası, ProBNP, ProANP'nin aksine, sekretuar granüller içinde paketlenmez (57,62) (Şekil-4).



Şekil-4: BNP'nin sentez ve sekresyonu

İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir, ve bir prohormon olan 108 amino asitlik proBNP'yi kodlar (63). BNP'nin salgılanımındaki bu ileri dercedeki düzenlemeler ile BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda ProBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N-terminal BNP'ye parçalanır (64).

In vitro deneylerde proBNP'nin NT-proBNP ve BNP'ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır (Şekil-5).



Şekil-5: proBNP'nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NT-proBNP'ye enzimatik dönüşümü

KARDİYAK DİSFONKSİYONUNDA NATRİÜRETİK SİSTEM

Nöropeptitler, kalp yetmezliğinde görülen hemodinamik değişimlere karşı oluşan kardiyak, vasküler ve renal uyum mekanizmalarında görev alırlar. Erken kalp yetmezliğinde, kalp atım hacminin düşmesi ile sempatik sistem ve RAAS, baroreseptörler aracılığıyla aktive olurlar. Atriyumların gerilmesi ve sol ventrikül basıncının artması sonucu ANP ve BNP salınır (65,66,67). Konjestif kalp yetmezliği olan erişkin ve çocuklardaki çalışmalarda pro-BNP ve NT-proBNP'nin belirgin yüksek olduğu ve ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korelasyon, klinik bulguların ciddiyeti ile pozitif korelasyon saptanmıştır (68). Bunlardan başka Duchenne's musküler distrofi (69), antrasiklin tedavisi sonrası geç kardiyak değerlendirmede (70), renal hipertansiyona bağlı kardiyak etkilenmenin takibinde (71) ve kardiyak transplantasyon sonrası rejeksiyonun takibinde (72) NT-proBNP seviyelerinin sağlıklı çocuklara oranla daha fazla arttığı saptanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 2004-Nisan 2007 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Denizli Devlet Hastanesinde talasemi major tanısı ile izlenen ve diyastolik disfonksiyon tespit edilen 12 kız, 11 erkek toplam 23 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 12.8 ± 3.5 yıl (7-19 yıl) idi. Kontrol grubu ekokardiyografi değerlendirme sonucunda kardiyovasküler hastalığı olmayan 23 sağlıklı çocuktan oluştu (12 kız, 11 erkek, yaş ortalaması: 12.1 ± 3.9 yıl (7-21 yıl)). Ayrıca diyastolik disfonksiyonu olmayan ve enalapril tedavisi verilmeyen TM grubu 9 kız, 11 erkek toplam 20 hastadan oluşturuldu (yaş ortalaması $11,8 \pm 5,3$ yıl (6-23 yıl)). Çalışmaya alınan TM grubu ile tedavi almayan TM grubu arasında yaş ortalaması arasında fark yoktu. Çalışmaya katılan kişilerden ve/veya velilerinden sözlü ve yazılı izin ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma onayı alındı.

Hastalara TM tanısının ne zaman konduğu, transfüzyon başlama yaşı, transfüzyon sıklığı ve miktarı, şelasyon şekli, süresi, dozu ayrıntılı öğrenildi ve kaydedildi. Hastalara fizik muayene, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik inceleme yapılarak kardiyak değerlendirme yapıldı. Konjestif kalp yetmezliği açısından semptomlar sorgulandı.

Hastalar düzenli transfüzyon rejimine alındı. Hemogloblin düşüş hızına göre 3-4 haftada bir hastaneye çağrılarak tam kan sayımı çalışıldı. Pretransfüzyonel hemogloblin 9-10 gr/dl arasında tutulmaya çalışıldı. Üç ayda bir serum ferritini çalışıldı. Şelasyon için desferrioksamin 20-40 mg/kg/gün subkutan 5-7 gün kullanıldı. Hastalara C, E vitamini ve çinko desteği yapıldı.

Çalışmaya 43 TM hastası ile başlandı. Talasemik kardiyopati yönünden hastaların tümüne renkli Doppler EKO ve Doku Doppler EKO yapıldı. 20 hastada sistolik ve diyastolik fonksiyonlar normal bulundu. Diyastolik disfonksiyon tespit edilen 23 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastalara 5 mg/gün enalapril tedavisi

başlandı. Tedavinin 6, 12 ve 18. ayında EKO tekrarlandı. Çalışma grubunda 0, 6, 12 ve 18. aylarda, sağlıklı kontrol grubu ve kardiyak disfonksiyonu olmayan TM hastalarında ise başlangıçta bir kez serum NT-proBNP düzeyi çalışıldı. Kardiyak disfonksiyonu belirlemede EKO parametreleri ile serum ferritin, pretransfüzyonel hemoglobin ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı.

Tam kan sayımı venöz kandan otomatik kan sayım cihazı “Beckman Coulter STKS Hematology Flow Cytometer” ile yapıldı. Biyokimyasal ve hormonal tetkikler için alınan kan 1 saat içinde santrifüj edildikten sonra serumdan üre, kreatinin, potasyum ve ferritin ölçümü yapıldı. Üre, kreatinin, potasyum analizleri “Beckman Synchron LX20” kimya analizöründe ölçüldü. Ferritin analizi, “Immulate One İmmünölçüm” analizöründe kemiluminesans yöntem ile dilüsyonlu olarak yapıldı. NT-proBNP düzeyleri için hastaların ekokardiyografileri yapıldığı zaman alınan serumları -20⁰C de saklandı. Çalışma zamanında tüm serumlar çözüldükten sonra (Elecsys 1010/2010 and modular analytcs E170 proBNP kiti-Roche) Elecsys 2010 cihazında sandwich metodu ile çalışıldı.

Hastaların tam ekokardiyografik değerlendirmesi (Sol lateral pozisyonda Transtorasik 2-D, M-mode, Renkli Doppler Ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi) Kardiyoloji Anabilim Dalında, hastaların klinik durumlarından habersiz olan aynı gözlemci tarafından Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine (73-75) göre transfüzyondan sonraki iki gün içinde yapıldı (Contron-Sigma 2.5- 5 MHz transduser). Görüntüler parasternal kısa eksen, uzun eksen ve apikal dört boşluk pozisyonlarında belirlendikten sonra M-mode ile aort çapı, sol atrium çapı, sol ventrikül sistol ve diastol sonu çapları, interventrikül septum kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu Teicholz yöntemi ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesinin tespiti için Devereux formülü kullanıldı (76). Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) “Sol ventrikül kütlesi / vücut yüzeyi alanı” ile belirlendi. Pulse doppler ekokardiyografi, aynı transduser kullanılarak gerçekleştirildi. Sample volume, mitral ve triküspit kapak yapraklarının kapanma seviyesinin hemen altında konumlandırılarak şu parametreler hesaplandı: tepe E (E) (erken diyastolde tepe transmitral akış hızı), tepe A (A) (geç diyastolde

tepe transmitral akış hızı), tepe E/A oranı (E/A). İzovolumik gevşeme süresi (IVRT) ve izovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT), mitral ve aort kapakları arasına sample volume konularak ölçüldü. IVRT ve IVCT, sırasıyla aortik akış hızı profilinin sonu ile mitral akış hızı profilinin başlangıcı arasındaki aralık ve mitral akış hızı profilinin sonu ile aortik akış hızı profilinin başlangıcı arasındaki aralık olarak hesaplandı. Ekokardiyografi incelemesi süresince, kalp hızı eş zamanlı olarak kaydedildi. İVRT ve İVCT, Bazett formülü ($\text{zaman}/\sqrt{\text{R-R aralığı}}$) kullanılarak düzeltilti. Ayrıca erken diyastolik doluşla izlenen dalga (E') (77,78) ve geç diyastolde elektrokardiyografide P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olarak oluşan dalga (A') (79) ölçümü yapıldı.

Diyastolik disfonksiyon tespit edilen hastalara enalapril tedavisi ilk hafta 2.5 mg, sonra 5 mg (0.1-0.5 mg/kg) günde tek doz olarak başlandı. Tedavi başlangıcında ve hastaların takibinde BUN, kreatinin, potasyum düzeyleri kontrol edildi. İlk doz enalapril verildikten bir hafta sonra tansiyon değerlendirildi ve hipotansiyon gelişenlerde doz artımı geciktirildi. Tüm hastalara enalapril başlandı. Enalapril tedavisi verilme kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi:

1. Tedaviyi yazılı ve sözlü olarak kabul eden
2. Kalp yetmezliği semptomları olmayan veya hafif olan (New York Heart Association class I)
3. Sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan
4. Diyastolik fonksiyon parametrelerinden en az bir tanesi bozulmuş olan
5. Herhangi bir kardiyovasküler ilaç kullanmayan
6. Şelasyon tedavisini düzenli kullanan
7. Yaşına göre sistolik ve diyastolik tansiyonları normal sınırlarda olan
8. Böbrek fonksiyonları ve serum elektrolit düzeyleri normal bulunan talasemi major hastaları

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistikler SPSS 13.0 (Statistical Packages for Social Sciences) paket programı ile analiz edildi. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Bağımsız 2 grup arasında ölçümle belirtilen sürekli bir değişken yönünden

istatistiksel olarak farklılık olup olmadığını belirlemek için 2 ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Mann Whitney U testi kullanıldı. Ölçümle belirtilen değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Üç ölçüm arasında istatistiksel farklılık olup olmadığını belirlemek için Friedman testi, ölçümler arasında farklılık bulunduğunda bu farklılığın hangi ölçüm ya da ölçümler arasında olduğunu belirlemek için Benferroni düzeltmeli, Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 11 erkek, 12 kız toplam 23 hasta alındı. Ortalama yaş $12,9\pm 3,5$ yıl (7-19 yıl) idi. Kontrol grubu 11 erkek, 12 kız toplam 23 hastadan oluşturuldu ve yaş ortalaması $12,1\pm 3,9$ yıl (7-21 yıl) idi. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet olarak fark yoktu. Bununla birlikte talasemi major grubunun boy ve ağırlıkları kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulundu (Tablo-1).

Tablo-1: Talasemi Major ve Kontrol Grubunun Yaş, Boy ve Ağırlıklarının Karşılaştırılması

Parametre	Talasemi major	Kontrol	p değeri	
Yaş (yıl)	$12,9\pm 3,5$	$12,1\pm 3,9$	0,67	AD
Boy (cm)	$136,7\pm 13,8$	$148,69\pm 16,9$	0,00	A
Ağırlık (kg)	$34,5\pm 11,0$	$42,3\pm 14,2$	0,00	A

A: Anlamli AD: Anlamli değil

Talasemi majorlu hastaların bir yıl boyunca transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin değeri $9,2\pm 1,1$ gr/dl (6-10,9 gr/dl), ortalama ferritin düzeyi 4525 ± 1877 ng/ml (2301- 8588 ng/ml), ortalama tanı yaşı 13,4 ay (1-96), ortalama transfüzyon başlama yaşı 13,9 ay (1-96) idi (Tablo-2). Onsekiz hastaya splenektomi yapılmıştı. Hastaların tamamı eritrosit transfüzyonu alıyordu ve transfüzyon sırasında lökosit filtresi kullanılıyordu.

Tablo-2: Talasemi Majorlu Hastaların Transfüzyon Parametreleri

	Ortalama	min-max
Pretransfüzyonel Hb (gr/dl)	$9,2\pm 1,1$	6 - 10,9
Serum Ferritin düzeyi (ng/ml)	4525 ± 1877	2301 - 8588
Tanı yaşı (ay)	13,4	1 - 96
İlk transfüzyon zamanı (ay)	13,9	1 - 96
Yıllık transfüzyon miktarı (ünite/yıl)	20	

Tedavi almayan TM grubu 9 kız, 11 erkek toplam 20 hastadan oluşturuldu ve yaş ortalaması 11,8±5,3 yıl (6-23 yıl) idi. Çalışmaya alınan TM grubu ile tedavi almayan TM grubu arasında yaş, ortalama ferritin düzeyleri ve ortalama NT-proBNP düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-3).

Tablo-3: Tedavi almayan Talasemi Major Grubu ve Çalışmaya alınan Talesemi Major grubunun Yaş ve Transfüzyon Parametreleri

Parametre	Tedavi almayan TM	Çalışmaya alınan TM	p
Yaş (yıl)	11,8±5,3	12,9±3,5	0,37 AD
Cinsiyet Kız/ erkek	9 /11	12 /11	
Serum Ferritin düzeyi (ng/ml)	4980,6±1829,5	4525±1877	0,24 AD
NT-proBNP (pg/ml)	112,6±85,7	143,5±98,3	0,37 AD

AD: anlamlı değil

Çalışmaya alınan TM grubu 0-6-12-18. ay ortalama pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile tedavi almayan TM grubunun 0. ay ortalama pretransfüzyonel Hb düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4).

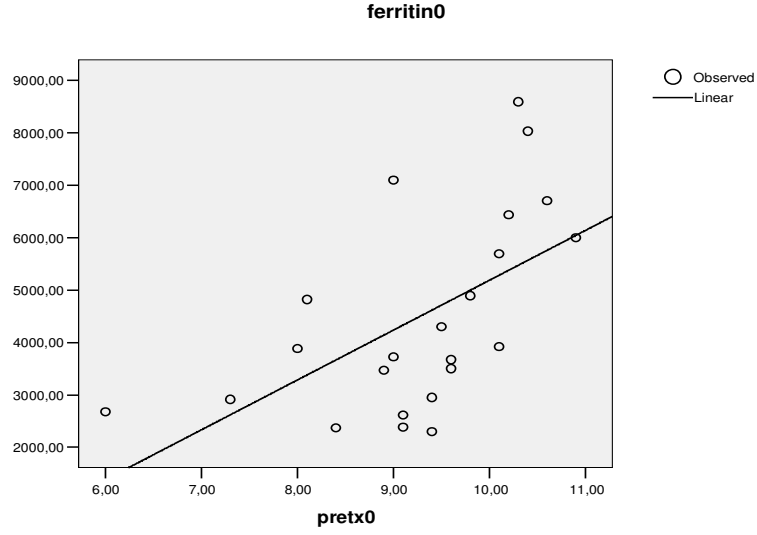
Tablo-4: Çalışmaya alınan TM grubunun 0-6-12-18. aylardaki pretransfüzyonel Hb düzeyleri ve bunların kontrol TM grubu ile karşılaştırılması

Ay	Çalışmaya alınan TM pretx Hb (gr/dl)		Tedavi almayan TM pretx Hb (gr/dl)		p değeri
	Ort±SS	min-max	Ort±SS	min-max	
0.ay	9,25±1,13	6,6-10,9	8,76±1,23	6,6-10,8	0,14 AD
6. ay	9,01±0,53	7,6-10,2			0,54 AD
12. ay	9,02±0,53	8,1-10,3			0,57 AD
18. ay	9,03±0,66	6,7-9,9			0,45 AD

AD: Anlamlı değil

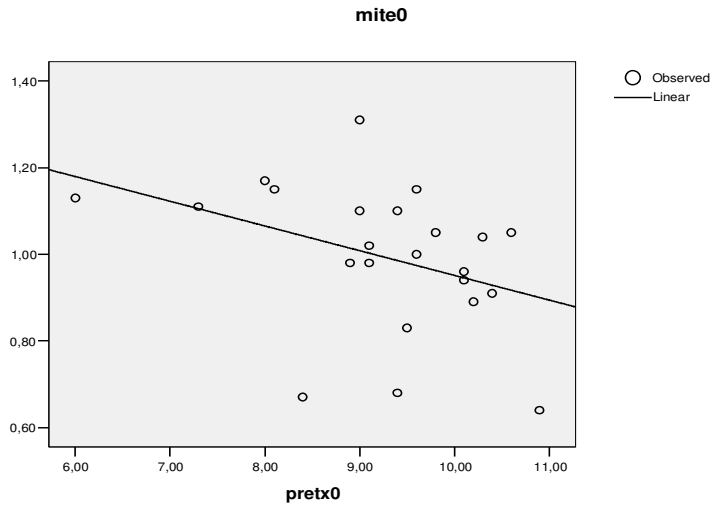
Çalışma grubunda pretransfüzyonel Hb düzeyleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında (0-6 ay, 0-12 ay, 0-18 ay, 6-12 ay, 6-18 ay, 12-18 ay) aralarında anlamlı fark yoktu.

Pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon saptanmaz iken, ferritin düzeyleri ile sadece 0. ay ferritin ile arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (Şekil-6)



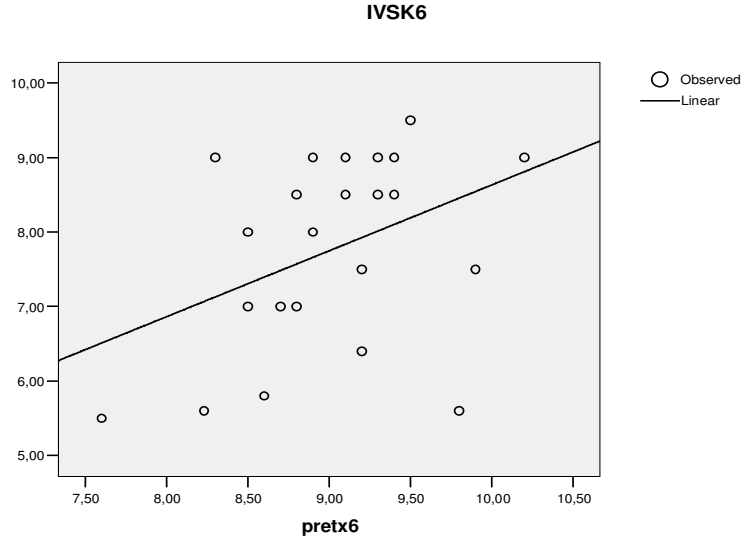
Şekil-6: 0. ay ferritin ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon (p:0.00, r:0,32)

Pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile ekokardiyografi parametreleri arasındaki korelasyona bakıldı. Sıfıncı ay mitral E dalgası ile arasında negatif yönde korelasyon saptandı (Şekil-7).

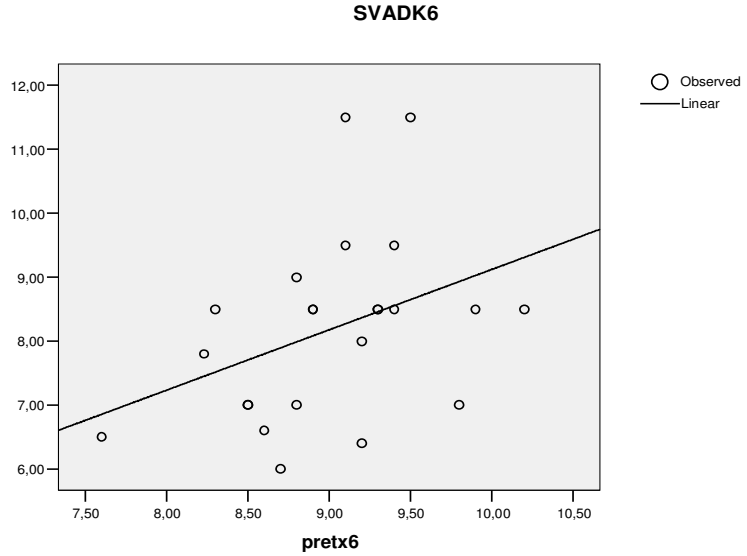


Şekil-7: 0. ay mit E ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon (p:0.01, r:0,14)

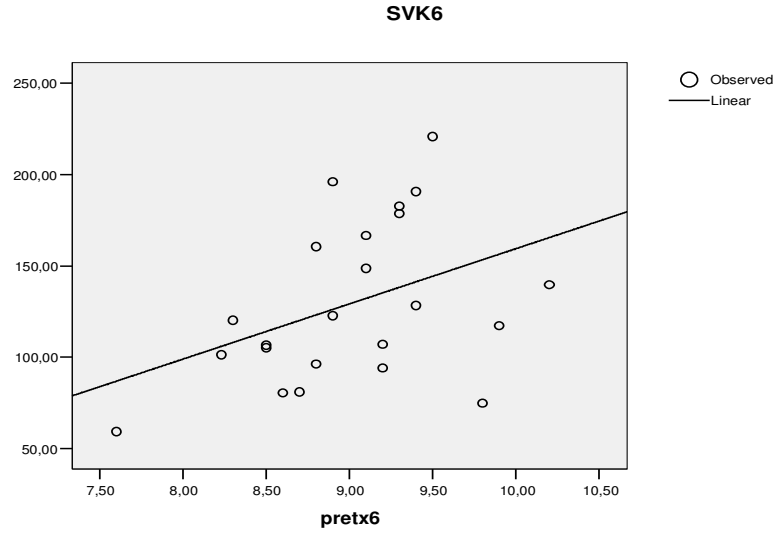
Ayrıca 6. ay pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile 6. ay interventriküler septum kalınlığı (IVSK), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVADK) ve sol ventrikül kitlesi (SVK) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (Şekil-8-9-10).



Şekil-8: 6. ay IVSK ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon (p:0,05, r:0,16)



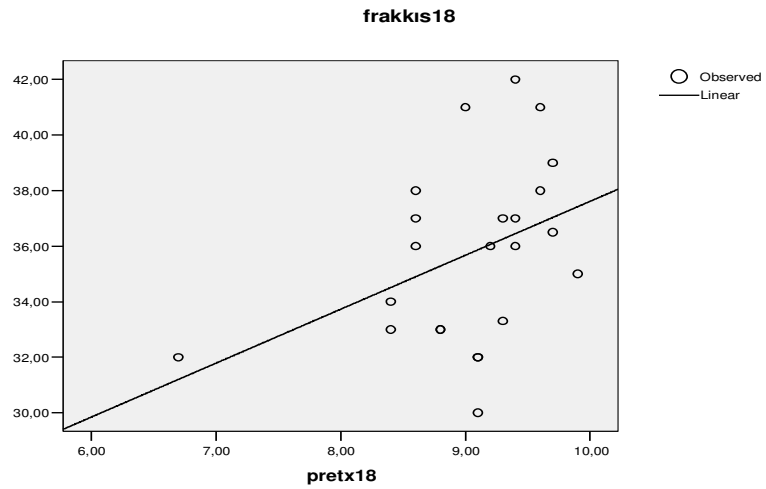
Şekil-9: 6. ay SVADK ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon (p:0,03, r:0,14)



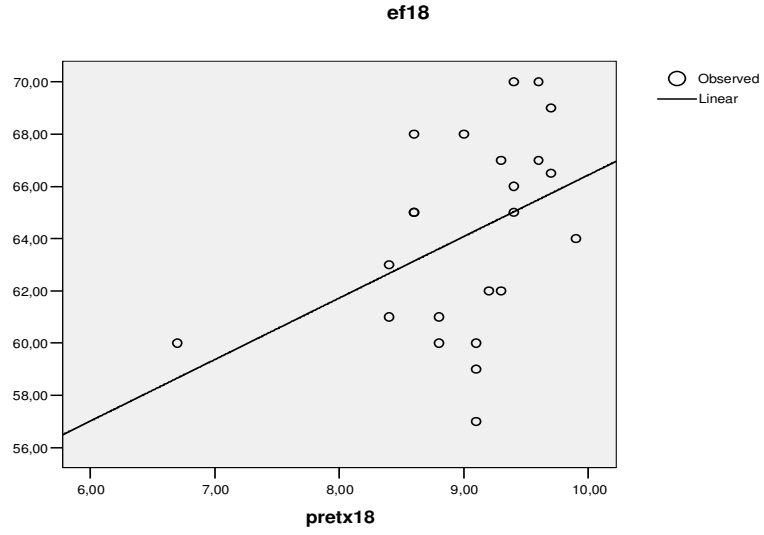
Şekil-10: 6. ay SVK ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon (p:0.03, r:0,16)

Onikinci ay pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile ekokardiyografi parametreleri arasındaki korelasyon saptanmadı.

Onsekizinci ayda ise pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile interventriküler septum kalınlığı (IVS) ve sol ventrikül sistol sonu hacmi (SVSSH) arasında negatif, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma ölçümleri arasında ise pozitif yönde korelasyon saptandı (Şekil-11-12).

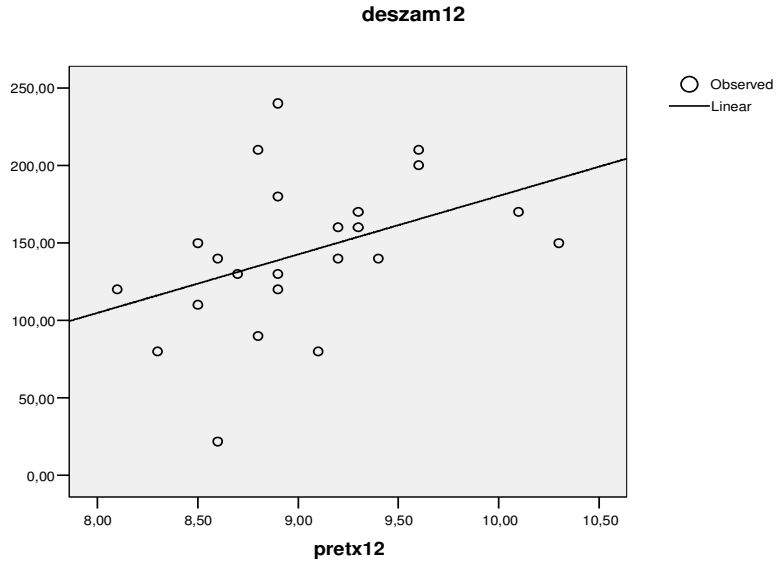


Şekil-11: 18. ay frak kıs ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon (p:0.03, r:0,16)



Şekil-12: 18. ay EF ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon (p:0.02, r:0,17)

Sağ ventrikül parametrelerinden ise sadece 12. ay deselerasyon zamanı ile pretransfüzyonel Hb düzeyi arasında korelasyon vardı (Şekil-13).



Şekil-13: 12. ay sağ deselerasyon zamanı ile pretransfüzyonel Hb arasında korelasyon (p:0.00, r:0,17)

Talasemi Major ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografi Bulguları

Sol atrium sistol çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül sistol sonu hacmi ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksi ve kalp debi indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. (Tablo-5).

Tablo-5: Talasemi major ve Kontrol Grubunun Sol Kalp Ekokardiyografik Ölçümleri

EKO Parametre	Talasemi major Ort±SS n=23	Kontrol Ort±SS n=23	p değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	24,98±4,75	26,58±3,82	0,13	AD
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	42,21±4,86	41,56±5,32	0,81	AD
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	26,08±2,95	25,17±3,82	0,38	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	7,79±1,48	7,52±1,23	0,46	AD
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	8,27±1,58	7,47±1,16	0,04	A
Sol ventrikül kitlesi (gr)	117,86±48,97	93,17±35,32	0,09	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m²)	104,45±30,29	71,71±13,05	0,00	A
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	25,32±6,82	23,82±8,41	0,41	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	81,02±21,85	78,39±23,14	0,76	AD
Kalp debi indeksi (L/dk/ m²)	4,13±1,23	3,14±,64	0,00	A
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	68,56±4,17	70,04±5,03	0,38	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	38,11±3,39	39,26±4,18	0,41	AD
Vp (cm/sn)	42,21±15,59	60,13±17,08	0,00	A
Deselerasyon zamanı (msn)	169,13±46,31	131,73±28,54	0,00	A
Mitral E dalgası (m/sn)	0,99±,16	0,89±,20	0,06	AD
Mitral A dalgası (m/sn)	0,41±,10	0,56±,13	0,00	A
Mitral E/A oranı	2,48±,50	1,73±,48	0,00	A
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	65,21±22,53	66,52±14,65	0,68	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	85,65±18,29	79,13±25,56	0,04	A
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	246,52±23,85	247,82±48,79	0,42	AD

A: Anlamlı AD: Anlamlı değil

Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, izovolümik kontraksiyon zamanı, ve aort ejeksiyon zamanında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Deselerasyon zamanı, mitral E/A dalgası ve izovolümik relaksasyon

zamanı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Vp ve mitral A dalgası hasta grubunda anlamlı olarak azalmıştı (Tablo-5).

Diyastolik fonksiyon parametrelerinden mitral A dalgasının yavaşlaması, mitral E/A oranının, deselerasyon zamanının ve izovolümik relaksasyon zamanının artması talasemi major grubunda diyastolik disfonksiyon geliştiğini göstermektedir.

Sağ atrium sistolik çapı hasta grubunda belirgin olarak azalmıştı. Sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve sağ ventrikül duvar kalınlığı hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulundu. Triküspit A dalgası, triküspit E dalgası, izovolümik kontraksiyon zamanı, izovolümik relaksasyon zamanı ve pulmoner ejeksiyon zamanı arasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Triküspit E/A oranı, deselerasyon zamanı hasta grubunda belirgin olarak artmış bulundu (Tablo-6).

Tablo-6: Talasemi Major ve Kontrol Grubunda Sağ Kalp Ekokardiyografik Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

EKO Parametre	Talasemi major Ort±SS n=23	Kontrol Ort±SS n=23	p değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	23,69±3,28	27,68±4,42	0,00	A
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	22,50±4,28	21,15±2,97	0,04	A
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	5,24±1,28	4,57±,71	0,05	A
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,68±,13	0,65±,13	0,36	AD
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,36±,08	0,41±,09	0,10	AD
Triküspit E/A oranı	1,94±,50	1,60±,21	0,00	A
Deselerasyon zamanı (msn)	212,60±65,03	170,00±44,72	0,01	A
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	66,08±23,30	69,13±17,29	0,60	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	77,39±25,79	74,34±13,75	0,54	AD
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	251,30±44,03	271,73±39,27	0,06	AD

A: Anlamlı AD: Anlamlı değil

Hasta grubunda triküspit E/A oranının ve deselerasyon zamanının artışı sağ ventrikül diyastolik bozukluğunu, sağ atrium sistolik çapının belirgin olarak azalması ile sağ ventrikül diyastol sonu çapının ve sağ ventrikül duvar kalınlığının anlamlı olarak artmış olması da sağ ventrikül yüklenmesini göstermektedir (Tablo-6).

Kontrol TM grubu ile TM ve kontrol grupları arasında diyastolik fonksiyon ekokardiyografi parametreleri karşılaştırıldı (Tablo-7). Vp düzeyi kontrol TM grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Mitral A dalgası kontrol TM grubunda, TM grubuna göre anlamlı olarak artmış iken, mitral E/A oranı anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer parametrelerde kontrol TM grubu ile TM ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo-7: Tedavi verilmeyen TM grubu ve çalışmaya alınan TM grubunun 0. ay ölçümleri ile Kontrol grubunun diyastolik fonksiyon göstergesi olan Ekokardiyografik parametreleri

EKO Parametre	Tedavi verilmeyen TM Ort±SS n=20	Çalışmaya alınan TM Ort±SS n=23	Kontrol Ort±SS n=23
Vp (cm/sn)	46,62±13,51*	42,21±15,59	60,13±17,08
Sol Deselerasyon zamanı (msn)	166,45±57,39	169,13±46,31	131,73±28,54
Mitral E dalgası (m/sn)	1,01±0,20	0,99±,16	0,89±0,20
Mitral A dalgası (m/sn)	0,56±0,14**	0,41±,10	0,56±0,13
Mitral E/A oranı	1,91±0,65**	2,48±,50	1,73±0,48
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	83,39±16,68	85,65±18,29	79,13±25,56
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	256,00±20,23	246,52±23,85	247,82±48,79
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,67±0,13	0,68±,13	0,65±0,13
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,40±0,10	0,36±,08	0,41±0,09
Triküspit E/A oranı	1,75±0,54	1,94±,50	1,60±0,21
Sağ Deselerasyon zamanı (msn)	196,40±72,60	212,60±65,03	170,00±44,72
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	80,70±19,87	77,39±25,79	74,34±13,75
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	268,60±42,68	251,30±44,03	271,73±39,27

*p<0,05: Tedavi verilmeyen TM-Kontrol

**p<0,05: Tedavi verilmeyen TM- Çalışmaya alınan TM

Hasta grubunun 6-12 ve 18. ay sol kalp Ekokardiyografi parametreleri ve Doku Doppler Ekokardiyografik ölçüm sonuçları, kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sol atrium sistolik çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığının her dört ölçüm sonucu da kontrole göre farklı değildi. Sol ventrikül sistol sonu çapının ve sistol sonu hacminin her dört değeri başlangıçtan itibaren kontrole göre artmıştı, 6-12 ve 18. ay değerleri ise kontrole göre istatistiki olarak fazlaydı. Sol ventrikül diyastol sonu hacmi ise 6. ayda kontrole göre

artmasına rağmen 12 ve 18. ayda kontrole göre aralarında fark yoktu. Sol ventrikül kitlesi sadece 6. ayda kontrole göre anlamlı olarak artarken, sol ventrikül kitle indeksinin ve kalp debi indeksinin tüm değerleri kontrole göre anlamlı olarak artmıştı. Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma 6. ayda kontrole göre düşüken, 12. ve 18. aydaki düşüklük istatistiki olarak anlamlı hale geldi. Diyastolik fonksiyon parametrelerinden Vp 6. ayda kontrole göre anlamlı olarak düşük iken, 12. ayda artarak kontrol ile aralarındaki fark kayboldu, 18. ayda tekrar düşerek fark istatistiki olarak anlamlı hale geldi. Deselerasyon zamanının ise 6. ay değeri kontrole göre anlamlı olarak artmış iken 12. ayda kontrol seviyesine geriledi, 18. ayda tekrar artmasına rağmen kontrolle arasındaki fark istatistiki değildi. Mitral E dalgasının 12. ay değeri kontrole göre farklı değilken, 6 ve 18. ay değerleri kontrolden istatistiki olarak daha uzundu. Mitral A dalgası ise sadece 12. ayda kontrole göre anlamlı olarak daha kısa idi. Mitral E/A oranının tüm ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak artmıştı. İzovolümik kontraksiyon zamanının sadece 18. ay değeri kontrole göre uzamışken, izovolümik relaksasyon zamanının ise hem 6. ay hem de 18. ay değerleri kontrole göre anlamlı olarak uzundu. Aort ejeksiyon zamanının ise sadece 18. ay değeri kontrole göre istatistiki olarak uzundu. Doku Doppler Ekokardiyografik incelemelerden E'' nün 18. ay değeri kontrole göre anlamlı olarak azalırken, E/E'' nün ise 18. ay değeri kontrole göre anlamlı olarak artmıştı. A' ölçümlerinde ise kontrole göre anlamlı fark saptanmadı (Tablo-8).

Tablo-8: Talasemi major grubunda 6-12-18. ay sol kalp Ekokardiyografi paramereleri ve Doku Doppler Ekokardiyografik ölçüm sonuçları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Parametre	Kontrol	6.ay	12.ay	18.ay
Sol atrium sistolik çapı (mm)	26,58±3,82	27,92±4,21	27,79±4,18	27,40±3,57
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	41,56±5,32	44,84±3,80	44,66±4,41	43,65±4,84
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	25,17±3,82	27,88±3,02*	28,95±3,25*	28,45±3,20*
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	7,52±1,23	7,75±1,28	7,95±1,29	8,12±1,10
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	7,47±1,16	8,18±1,44	8,04±1,29	8,30±1,32
Sol ventrikül kitlesi (gr)	93,17±35,32	129,54±43,82*	114,21±37,80	111,69±38,65
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	71,71±13,05	109,94±24,22*	94,90±25,26*	111,69±38,65*
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	23,82±8,41	26,78±8,76*	28,52±10,26*	28,03±9,23*
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	78,39±23,14	85,51±22,11*	85,00±23,09	82,86±23,46
Kalp debi indeksi (L/dk/ m ²)	3,14±,64	4,39±,78*	3,94±1,02*	4,15±0,57*
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	70,04±5,03	68,14±5,26	64,17±3,52*	64,15±3,7*
Fraksiyonel kısalma (%)	39,26±4,18	37,79±4,67	35,17±3,20*	35,73±3,21*
Vp (cm/sn)	60,13±17,08	49,62±15,06*	54,04±9,31	51,00±7,59*
Deselerasyon zamanı (msn)	131,73±28,54	161,73±39,96*	131,73±28,54	146,78±41,30
Mitral E dalgası (m/sn)	0,89±,20	1,08±,19*	0,91±,13	1,02±,14*
Mitral A dalgası (m/sn)	0,56±,13	0,53±,13	0,48±,11*	0,53±,10
Mitral E/A oranı	1,73±,48	2,11±,51*	1,9±,41*	1,98±,43*
İzovolumik kontraksiyon zamanı (msn)	66,52±14,65	76,52±19,44	60,43±13,97	79,56±20,77*
İzovolumik relaksasyon zamanı (msn)	79,13±25,56	93,91±8,38*	70,86±13,45	90,30±10,63*
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	247,82±48,79	256,52±16,95	263,04±31,10	272,21±24,95*
E'	1,76±0,24	-	1,68±0,33	1,47±0,26*
A'	0,75±0,22	-	0,69±0,22	0,74±0,17
E/E'	5,15±1,27	-	5,49±1,27	7,08±1,13*

*: p<0,05

Tablo-9: Talasemi major grubunda 6-12-18. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçları ve bunların kontrol ile karşılaştırılması

Parametre	kontrol	6.ay	12.ay	18.ay
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	27,68±4,42	27,89±3,51	28,54±4,36	30,52±3,05*
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	21,15±2,97	26,28±3,98*	24,84±3,50*	27,13±2,00*
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	4,57±,71	5,82±,98*	4,71±1,05	5,91±1,12*
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,65±,13	0,69±,12	0,63±,11	0,69±,14
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,41±,09	0,40±,07	0,40±,69	0,39±,05
Triküspit E/A oranı	1,60±,21	1,76±,48	1,59±,38	1,77±,38
Deselerasyon zamanı (msn)	170,00±44,72	200,43±46,65*	143,56±49,09	166,26±34,51
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	69,13±17,29	71,30±18,16	70,86±24,84	88,47±19,67*
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	74,34±13,75	86,08±18,76*	79,56±16,64	87,69±21,72*
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	271,73±39,27	260,00±44,00	288,26±34,46	295,17±30,35

*: p<0,05

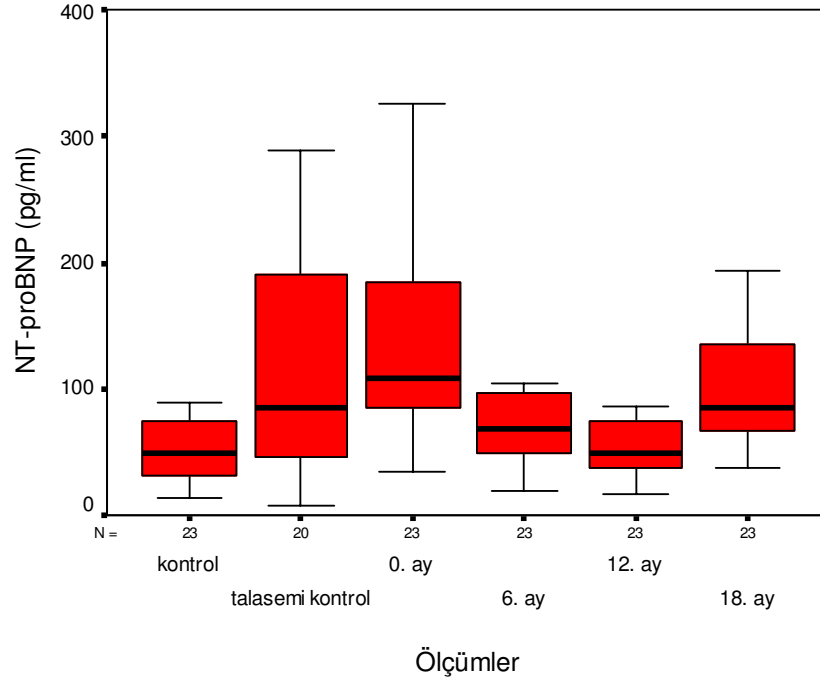
Hasta grubunda 6-12 ve 18. ay sağ kalp EKO parametreleri ile kontrol grubu değerleri karşılaştırıldı. Sağ atrium sistolik çapı 6. aydan itibaren arttı, 18. ayda ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Sağ ventrikül diyastol sonu çapı her üç ölçümde de kontrole göre anlamlı olarak büyüktü. Sağ ventrikül duvar kalınlığı ise 6. ve 18. ayda kontrole göre anlamlı olarak artmış bulundu. Kontrol ile triküspit E dalgası, triküspit A dalgası ve triküspit E/A oranının 6-12 ve 18. ay değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Deselerasyon zamanının sadece 6. ay değeri kontrolden anlamlı olarak uzundu. İzovolümik kontraksiyon zamanının 18. ay, izovolümik relaksasyon zamanının ise 6. ve 18. ay değerleri kontrole göre artmıştı. Pulmoner ejeksiyon zamanının tüm değerleri ile kontrol grubu arasında fark yoktu (Tablo-9).

N-terminal B-tip natüretik peptid (NT-BNP) ve bunun öncül hormon deriveleri (NT-proBNP) son yıllarda kardiyak disfonksiyonda bir markır olarak kullanılmaya başlanmıştır. TM hastalarındaki kardiyak etkilenmenin düzeyi ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla kontrol grubu ile, TM grubunun 0-6-12 ve 18. aylardaki serum örneklerinden NT-proBNP düzeyleri çalışıldı. Tüm aylarda TM grubu değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, 0-6 ve 18. aylardaki farklılık anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo-10, Şekil-14).

Tablo-10: Talasemi Major grubunun 0-6-12-18. aylardaki serum NT-proBNP düzeyleri ve bunların kontrol grubu ile karşılaştırılması

Ay	Talasemi major NT-proBNP (pg/ml)		Kontrol NT-proBNP (pg/ml)		p değeri
	Ort±SS	min-max	Ort±SS	min-max	
0.ay	143,57±98,30	34,48-437,4	51,81±23,28	13,9-89,9	0,00 A
6. ay	90,47±63,40	19,67-249,6			0,03 A
12. ay	65,58±51,04	16,99-195,8			0,98 AD
18. ay	107,12±62,31	36,7-278			0,00 A

A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil



Şekil-14: Sağlıklı kontrol, talasemi kontrol ve çalışma grubunda NT-proBNP düzeyleri

NT-proBNP düzeyleri yaşa göre değişkenlik gösterdiği için belli bir cutt-off değeri yoktur. Bazı araştırmacılar izole diastolik disfonksiyon açısından NT-proBNP için, 90-100-110-120-130-140-304 pg/ml değerleri için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerleri (NPV) vermiştir (T-24) (Tablo-11).

Tablo-11: NT-proBNP için farklı cutt-off ölçümlerde sensitivite, spesifite, PPV ve NPV

NT-proBNP cut-off (pg/ml)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
90	75	86	54	94
100	74	88	58	94
110	72	90	61	94
120	69	91	63	93
130	56	92	61	91
140	53	92	59	90
304	19	100	100	85

Buna göre 0-6-12 ve 18. ayda bakılan NT-proBNP düzeyleri ≥ 50 pg/ml ve < 50 pg/ml olacak şekilde hastalar iki gruba ayrıldı. Sol kalp ekokardiyografi parametrelerinden 6. ay (Tablo-14) ve 18. ay (Tablo-18) ölçümleri, sağ kalp ekokardiyografi parametrelerinden ise sadece 18. ay (Tablo-19) ölçümlerinde her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi.

Sıfırncı ay sol atrium sistol çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül sistol sonu hacmi ve sol ventrikül diyastol sonu hacmi NT-proBNP 50 pg/ml' den düşük olan grupta, NT-proBNP 50 pg/ml' den yüksek olan gruba göre anlamlı olarak artmıştı (Tablo-12).

Tablo-12: Talasemi major grubunda 0. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	NT-proBNP<50 Ort±SS n=2	NT-proBNP≥50 Ort±SS n=21	p değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	33,25±3,88	24,20±4,07	0,03	A
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	49,25±1,06	41,54±4,52	0,03	A
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	30,00±0,00	25,70±2,81	0,03	A
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	10,00±1,41	7,58±1,33	0,04	A
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	9,75±1,76	8,13±1,54	0,19	A
Sol ventrikül kitlesi (gr)	205,66±55,03	109,50±40,52	0,03	A
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	150,59±20,10	100,06±27,50	0,03	A
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	35,00±0,00	24,40±6,40	0,03	A
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	114,19±5,72	77,87±20,08	0,03	A
Kalp debi indeksi (L/dk/ m ²)	4,70±0,30	4,08±1,28	0,50	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	69,31±1,53	68,49±4,35	0,79	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	39,07±1,31	38,02±3,53	0,56	AD
Vp (cm/sn)	37,85±7,56	42,62±16,20	0,71	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	200,00±42,42	166,19±46,52	0,33	AD
Mitral E dalgası (m/sn)	1,02±0,12	0,99±0,17	0,95	AD
Mitral A dalgası (m/sn)	0,46±0,09	0,41±0,10	0,64	AD
Mitral E/A oranı	2,25±0,22	2,50±0,52	0,56	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	85,00±21,21	63,33±22,21	0,23	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	80,00±28,28	86,19±18,02	0,87	AD
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	270,00±42,42	244,28±21,81	0,28	AD

A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil

Sıfıncı ay sağ kalp ekokardiyografi sonuçlarından sadece pulmoner ejeksiyon zamanı, NT-proBNP düzeyi 50 pg/ml' dan düşük olan grupta diğerine göre anlamlı olarak kısa idi (Tablo-13).

Tablo-13: Talasemi major grubunda 0. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	NT-proBNP<50 Ort±SS n=2	NT-proBNP≥50 Ort±SS n=21	P değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	26,50±3,53	23,65±3,14	0,30	AD
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	25,75±1,76	22,20±4,45	0,13	AD
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	6,00±1,41	5,18±1,31	0,45	AD
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,67±0,05	0,69±0,13	0,86	AD
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,41±0,04	0,36±0,09	0,49	AD
Triküspit E/A oranı	1,65±0,31	1,98±0,52	0,45	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	200,00±28,28	214,50±69,46	0,95	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	80,00±28,28	63,50±23,00	0,32	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	75,00±35,35	76,50±26,01	0,90	AD
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	225,00±35,35	245,50±38,99	0,03	A

A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil

Altıncı ay sol kalp ekokardiyografik ölçümlerinin hiçbirinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-14.).

Tablo-14: Talasemi major grubunda 6. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	NT-proBNP<50 Ort±SS n=7	NT-proBNP≥50 Ort±SS n=16	P değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	30,78±4,48	28,59±4,09	0,27	AD
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	46,00±3,91	44,34±3,77	0,24	AD
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	28,50±2,93	27,61±3,11	0,49	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	7,44±1,50	7,89±1,20	0,49	AD
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	8,02±1,04	8,25±1,61	0,87	AD
Sol ventrikül kitlesi (gr)	129,81±42,11	129,42±45,90	0,97	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	102,06±18,14	113,38±26,21	0,22	AD
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	31,33±7,89	29,06±8,54	0,45	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	98,22±19,82	90,20±18,65	0,22	AD
Kalp debi indeksi (L/dk/ m ²)	4,18±0,72	4,48±0,81	0,53	AD

Ejeksiyon fraksiyonu (%)	68,11±4,78	68,15±5,61	0,72	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	38,03±3,84	37,69±5,10	0,53	AD
Vp (cm/sn)	44,33±10,76	51,93±16,36	0,27	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	181,42±39,76	153,12±38,07	0,22	AD
Mitral E dalgası (m/sn)	1,07±0,23	1,09±0,18	0,92	AD
Mitral A dalgası (m/sn)	0,47±0,10	0,55±0,14	0,37	AD
Mitral E/A oranı	2,29±0,62	2,03±0,45	0,45	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	78,57±19,51	75,62±19,98	0,72	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	91,42±6,90	95,00±8,94	0,49	AD
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	261,42±21,93	254,37±14,59	0,41	AD

AD: Anlamli değil

Altıncı ay sağ kalp ekokardiyografik ölçüm sonuçlarından NT-proBNP düzeyi ≥ 50 pg/ml olan grubun izovolümik relaksasyon zamanı < 50 pg/ml olan gruba göre anlamlı olarak daha uzun, pulmoner ejeksiyon zamanı ise anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (Tablo-15).

Tablo-15: Talasemi major grubunda 6. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	NT-proBNP<50 Ort±SS n=7	NT-proBNP ≥ 50 Ort±SS n=16	P değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	26,57±1,64	28,46±3,98	0,20	AD
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	27,37±4,58	25,81±3,75	0,38	AD
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	5,64±0,69	5,90±1,09	0,68	AD
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,73±0,15	0,67±0,11	0,50	AD
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,36±0,05	0,42±0,07	0,10	AD
Triküspit E/A oranı	2,06±0,66	1,63±0,33	0,09	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	181,42±49,13	208,75±44,55	0,13	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	68,57±17,72	72,50±18,79	0,63	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	75,71±19,02	90,62±17,30	0,04	A
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	294,28±25,07	245,00±42,42	0,01	A

A: Anlamli, AD: Anlamli değil

Onikinci ay sol kalp ekokardiyografik ölçüm sonuçlarından NT-proBNP düzeyi ≥ 50 pg/ml olan grubun mitral A dalgası ve aort ejeksiyon zamanı NT-proBNP düzeyi < 50 pg/ml olan gruba göre daha kısa idi (Tablo-16).

Tablo-16: Talasemi major grubunda 12. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	NT-proBNP<50 Ort±SS n=12	NT-proBNP≥50 Ort±SS n=11	P değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	29,41±4,96	28,56±3,51	0,82	AD
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	44,83±4,80	44,27±4,17	0,88	AD
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	29,58±3,34	28,27±3,16	0,48	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	7,75±1,42	8,18±1,16	0,41	AD
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	8,00±1,12	8,09±1,51	0,88	AD
Sol ventrikül kitlesi (gr)	114,25±40,90	114,18±36,09	0,83	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	88,44±21,91	101,94±27,78	0,19	AD
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	35,33±11,06	30,90±8,43	0,48	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	93,08±23,32	90,00±20,40	0,88	AD
Kalp debi indeksi (L/dk/ m ²)	3,65±0,92	4,26±1,07	0,21	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63,41±3,36	65,00±3,66	0,31	AD
Fraksiyonel kılalma (%)	34,25±2,52	36,18±3,65	0,26	AD
Vp (cm/sn)	51,29±6,91	57,03±10,92	0,31	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	140,83±34,23	121,81±17,21	0,19	AD
Mitral E dalgası (m/sn)	0,93±0,13	0,88±0,14	0,56	AD
Mitral A dalgası (m/sn)	0,53±0,11	0,43±0,09	0,03	A
Mitral E/A oranı	1,81±0,45	2,07±0,33	0,06	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	62,50±10,55	58,18±17,21	0,37	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	74,16±7,92	67,27±17,37	0,58	AD
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	276,66±24,98	248,18±31,24	0,03	A
E'	16,66±3,39	17,00±3,37	0,82	AD
A'	6,66±1,92	7,27±2,61	0,63	AD
E/E'	5,79±1,41	5,16±1,07	0,17	AD

A: Anlamli, AD: Anlamli değil

Onikinci ay sağ kalp ekokardiyografik ölçüm sonuçlarından NT-proBNP düzeyi ≥50 pg/ml olan grubun sadece pulmoner ejeksiyon zamanı, NT-proBNP düzeyi <50 pg/ml olan gruba göre anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (Tablo-17).

Tablo-17: Talasemi major grubunda 12. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	NT-proBNP<50 Ort±SS n=12	NT-proBNP≥50 Ort±SS n=11	P değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	29,25±3,86	27,77±4,92	0,33	AD
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	25,54±3,47	24,09±3,53	0,53	AD
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	4,91±0,99	4,50±1,11	0,26	AD
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,59±0,08	0,67±0,12	0,06	AD
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,42±0,08	0,38±0,04	1,26	AD
Triküspit E/A oranı	1,45±0,26	1,75±0,44	0,07	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	139,33±53,27	148,18±46,22	0,92	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	72,50±23,40	69,09±27,36	0,78	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	79,16±19,28	80,00±14,14	0,90	AD
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	298,33±37,13	277,27±29,01	0,04	A

A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil

Onsekizinci ay sol kalp ekokardiyografik ölçümlerinin hiçbirinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-18).

Tablo-18: Talasemi major grubunda 18. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	NT-proBNP<50 Ort±SS n=4	NT-proBNP≥50 Ort±SS n=19	P değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	29,25±2,62	28,00±3,29	0,45	AD
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	43,75±6,39	43,63±4,68	0,78	AD
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	29,50±3,69	28,23±3,16	0,66	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	8,00±1,41	8,14±1,08	0,84	AD
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	8,00±1,41	8,36±1,34	0,55	AD
Sol ventrikül kitlesi (gr)	102,50±53,32	113,63±36,46	0,45	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	86,45±34,72	105,99±27,90	0,40	AD
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	34,50±9,98	31,75±7,95	0,72	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	88,25±29,05	87,14±23,02	0,84	AD
Kalp debi indeksi (L/dk/ m ²)	3,86±0,19	4,21±0,61	0,18	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	62,50±3,3,78	64,50±3,74	0,40	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	34,25±3,09	36,04±3,23	0,45	AD
Vp (cm/sn)	54,50±9,74	50,26±7,16	0,32	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	138,25±30,44	148,57±43,71	0,178	AD
Mitral E dalgası (m/sn)	1,02±0,25	1,02±0,12	0,155	AD

Mitral A dalgası (m/sn)	0,57±0,08	0,52±0,10	0,040	AD
Mitral E/A oranı	1,77±0,25	2,03±0,46	0,732	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	85,75±39,46	78,26±16,04	0,84	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	85,50±17,93	91,31±8,85	0,66	AD
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	279,50±17,29	270,68±26,40	0,84	AD
E'	14,00±2,94	14,89±2,66	0,71	AD
A'	7,25±0,95	7,52±1,92	0,77	AD
E/E'	7,26±0,60	7,05±1,23	0,90	AD

AD: Anlamli değil

Onsekizinci ay sağ kalp ekokardiyografik ölçümlerinin hiçbirinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-19).

Tablo-19: Talasemi major grubunda 18. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının NT-proBNP düzeyine göre karşılaştırılması

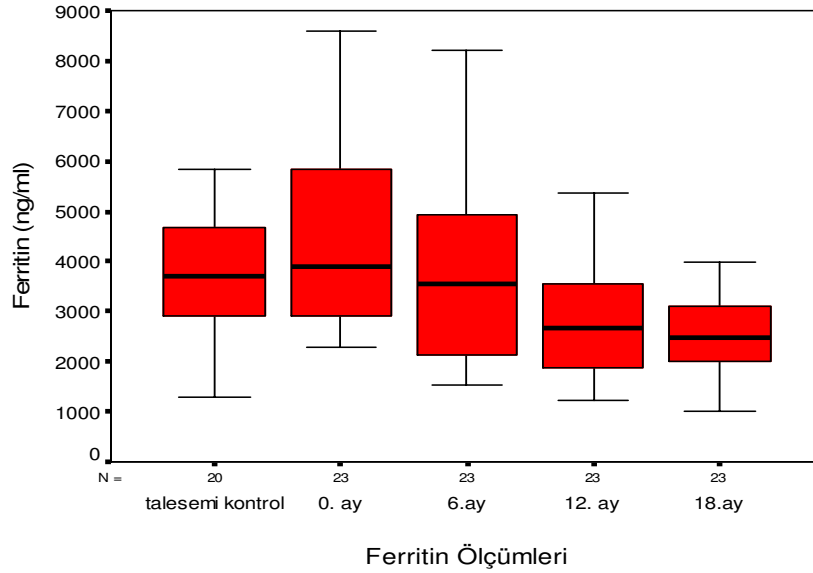
Parametre	NT-proBNP<50 Ort±SS n=4	NT-proBNP≥50 Ort±SS n=19	p değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	31,25±1,70	30,36±3,28	0,53	AD
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	27,50±1,91	27,05±2,06	0,80	AD
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	6,00±1,63	5,89±1,04	0,83	AD
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,80±0,24	0,66±0,11	0,27	AD
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,40±0,06	0,38±0,05	0,77	AD
Triküspit E/A oranı	2,02±0,67	1,72±0,30	0,41	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	184,00±48,21	162,52±31,36	0,59	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	101,50±17,40	85,73±19,41	0,13	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	70,00±14,02	91,42±21,44	0,06	AD
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	291,50±17,13	295,94±32,76	0,93	AD

AD: Anlamli değil

Talesemi majorlü hastalarda etkilenmenin bir belirteci olarak değeri azalsa da ferritin yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışma grubundaki hastaların 0-6-12 ve 18. ay ferritin düzeyleri Tablo 19 ve şekil 2' de gösterilmiştir (Tablo-20, Şekil-15).

Tablo-20: Talasemi major grubunda 0-6-12-18. ay ferritin sonuçları

Parametre	0.ay	6.ay	12.ay	18.ay
Ferritin (ng/ml)				
Ortalama	4525,4±1877,6	3770,6±2060,5	2818,7±1044,5	2666,3±973,5
Min-Max	2301-8588	1535-8220	1219-5376	1011-4854



Şekil-15: Çalışma grubunda ortalama ferritin düzeyleri

Talasemi major grubunda ferritin düzeyi 2500 ng/ml' nin üzerinde olanlarla 2500 ng/ml' nin altında olanların, 0-6-12 ve 18. ay sağ ve sol kalp ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldı.

Başlangıç sol kalp ekokardiyografik parametrelerinden deselerasyon zamanı ve mitral E/A oranı ferritin düzeyi ≥ 2500 ng/ml olan grupta diğerine oranla anlamlı olarak azalırken, fraksiyonel kısalma, kalp debi indeksi, mitral A dalgası ve izovolümik kontraksiyon zamanı ise anlamlı olarak artmış olarak bulundu. Diğer sol kalp ekokardiyografik parametrelerinde ferritin düzeyine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo-21).

Tablo-21: Talasemi major grubunda 0. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	Ferritin \geq 2500 Ort \pm SS n=20	Ferritin<2500 Ort \pm SS n=3	P değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	25,13 \pm 4,84	24,00 \pm 4,92	0,89	AD
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	42,79 \pm 4,824	38,33 \pm 3,51	0,15	AD
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	26,24 \pm 2,95	25,00 \pm 3,27	0,49	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	7,96 \pm 1,48	6,66 \pm 1,04	0,08	AD
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	8,19 \pm 1,65	8,83 \pm 1,15	0,55	AD
Sol ventrikül kitlesi (gr)	121,67 \pm 50,42	92,48 \pm 33,36	0,41	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	108,41 \pm 29,98	78,04 \pm 18,81	0,08	AD
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	25,71 \pm 6,85	22,76 \pm 7,45	0,49	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	83,61 \pm 21,88	63,80 \pm 13,94	0,15	AD
Kalp debi indeksi (L/dk/ m²)	4,35\pm1,16	2,65\pm0,36	0,01	A
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	69,12 \pm 4,02	64,87 \pm 3,79	0,08	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	38,59\pm3,29	34,93\pm2,55	0,05	A
Vp (cm/sn)	40,79 \pm 14,00	51,66 \pm 25,65	0,52	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	161,50\pm42,58	220,00\pm43,58	0,04	A
Mitral E dalgası (m/sn)	1,00 \pm 16	0,91 \pm 22	0,46	AD
Mitral A dalgası (m/sn)	0,43\pm0,09	0,30\pm0,06	0,04	A
Mitral E/A oranı	2,39\pm4,48	3,05\pm1,18	0,02	A
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	69,00\pm21,49	40,00\pm10,00	0,02	A
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	85,00 \pm 15,72	90,00 \pm 36,05	0,54	AD
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	245,50 \pm 24,59	253,33 \pm 20,81	0,64	AD

A:Anlamli, AD: Anlamli değil

Başlangıç sağ kalp ekokardiyografi parametrelerinden sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve sağ ventrikül duvar kalınlığı, ferritin düzeyi \geq 2500 ng/ml olan grupta diğerine göre anlamlı olarak azalmış bulundu. Diğer başlangıç sağ kalp ekokardiyografik parametreleri arasında, ferritin düzeyine göre fark saptanmadı (Tablo-22).

Tablo-22: Talasemi major grubunda 0. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	Ferritin \geq 2500 Ort \pm SS n=20	Ferritin<2500 Ort \pm SS n=3	P değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	23,32 \pm 3,15	26,16 \pm 3,75	0,19	AD
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	21,92\pm4,30	26,33\pm,28	0,02	A
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	5,00\pm1,17	6,83\pm,76	0,02	A
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,68 \pm ,14	0,66 \pm ,01	0,92	AD
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,36 \pm ,09	0,34 \pm ,08	0,61	AD
Triküspit E/A oranı	1,93 \pm ,51	2,01 \pm ,58	0,92	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	210,00 \pm 69,05	230,00 \pm 26,45	0,25	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	67,00 \pm 22,02	60,00 \pm 36,05	0,61	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	75,50 \pm 21,87	90,00 \pm 50,00	0,64	AD
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	249,50 \pm 46,61	263,33 \pm 20,81	0,55	AD

A:Anlamlı, AD: Anlamlı değil

Altıncı ay sağ ve sol kalp ekokardiyografik parametreleri ferritini 2500 ng/ml' nin altında ve üzerinde olan gruplarda farklı değildi (Tablo-23, Tablo-24).

Tablo-23: Talasemi major grubunda 6. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	Ferritin \geq 2500 Ort \pm SS n=14	Ferritin<2500 Ort \pm SS n=9	P değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	28,75 \pm 4,26	30,05 \pm 4,32	0,50	AD
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	44,46 \pm 3,91	45,44 \pm 3,79	0,48	AD
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	27,59 \pm 3,05	28,33 \pm 3,09	0,40	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	7,45 \pm 1,48	8,22 \pm ,75	0,35	AD
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	8,16 \pm 1,68	8,22 \pm 1,06	0,45	AD
Sol ventrikül kitlesi (gr)	125,09 \pm 49,86	136,45 \pm 33,93	0,34	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	108,41 \pm 28,41	112,31 \pm 17,05	0,75	AD
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	28,97 \pm 8,48	30,96 \pm 8,19	0,39	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	90,83 \pm 19,33	95,45 \pm 19,07	0,56	AD
Kalp debi indeksi (L/dk/ m ²)	4,62 \pm ,81	4,02 \pm ,58	0,13	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	67,96 \pm 5,84	68,41 \pm 4,54	0,57	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	37,89 \pm 4,97	37,63 \pm 4,44	0,75	AD
Vp (cm/sn)	47,85 \pm 16,59	52,36 \pm 12,77	0,31	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	159,28 \pm 35,18	165,55 \pm 48,50	0,70	AD

Mitral E dalgası (m/sn)	1,07±,20	1,11±,19	0,76	AD
Mitral A dalgası (m/sn)	0,55±,16	0,50±,05	0,70	AD
Mitral E/A oranı	2,03±,57	2,23±,38	0,21	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	71,42±14,60	84,44±24,03	0,18	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	92,14±6,99	96,67±10,00	0,19	AD
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	254,28±16,03	260,00±18,70	0,45	AD

A:Anlamlı, AD: Anlamlı değil

Tablo-24: Talasemi major grubunda 6. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	Ferritin≥2500 Ort±SS n=14	Ferritin<2500 Ort±SS n=9	P değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	28,42±3,70	27,05±3,22	0,34	AD
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	26,90±3,20	25,33±5,01	0,28	AD
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	5,78±,99	5,88±1,02	0,87	AD
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,67±,13	0,72±,12	0,43	AD
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,41±,06	0,38±,08	0,34	AD
Triküspit E/A oranı	1,64±,36	1,95±,60	0,25	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	196,42±52,56	206,66±37,74	0,72	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	67,14±19,77	77,77±13,94	0,15	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	84,28±21,73	88,88±13,64	0,82	AD
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	251,42±43,65	273,33±43,58	0,25	AD

AD: Anlamlı değil

Onikinci ay sol kalp ekokardiyografik parametreleri arasında ferritin düzeyine göre fark saptanmadı (Tablo-25).

Tablo-25: Talasemi major grubunda 12. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	Ferritin≥2500 Ort±SS n=13	Ferritin<2500 Ort±SS n=10	P değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	28,93±3,10	29,10±5,60	0,87	AD
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	44,07±4,66	45,20±4,23	0,45	AD
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	28,61±3,47	29,40±3,06	0,66	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	8,00±1,22	7,90±1,44	0,79	AD
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	8,15±1,28	7,90±1,37	0,58	AD

Sol ventrikül kitlesi (gr)	111,84±35,82	117,30±41,99	0,80	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	98,80±27,31	89,82±22,70	0,51	AD
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	32,53±11,39	34,10±8,15	0,45	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	89,38±22,75	94,50±20,65	0,57	AD
Kalp debi indeksi (L/dk/ m ²)	4,03±1,15	3,84±,88	0,95	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64,15±3,28	64,20±3,99	0,90	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	35,23±3,49	35,10±2,96	0,35	AD
Vp (cm/sn)	52,50±8,09	56,04±10,80	0,38	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	132,30±35,62	131,00±17,28	0,68	AD
Mitral E dalgası (m/sn)	0,89±,14	0,93±,14	0,47	AD
Mitral A dalgası (m/sn)	0,45±,11	0,52±,10	0,10	AD
Mitral E/A oranı	2,01±,36	1,83±,46	0,19	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	60,76±15,52	60,00±12,47	0,71	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	71,53±15,73	70,00±10,54	0,42	AD
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	257,69±31,13	270,00±31,26	0,49	AD
E'	16,90±3,47	16,33±2,30	0,82	AD
A'	7,10±2,31	6,00±1,73	0,72	AD
E/E'	5,42±1,28	5,94±1,41	0,66	AD

AD: Anlamli değil

Onikinci ay sağ kalp ekokardiyografi parametrelerinden sadece triküspit E dalgası ferritin düzeyi ≥ 2500 ng/ml olan grupta diğerine göre anlamlı olarak artmış olarak bulundu. Diğer 12. ay sağ kalp ekokardiyografik parametreleri arasında, ferritin düzeyine göre fark saptanmadı (Tablo-26).

Tablo-26: Talasemi major grubunda 12. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	Ferritin ≥ 2500 Ort±SS n=13	Ferritin<2500 Ort±SS n=10	P değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	28,65±4,30	28,40±4,67	0,95	AD
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	24,23±3,32	25,65±3,74	0,47	AD
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	4,73±1,16	4,70±,94	0,97	AD
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,67±,12	0,57±,05	0,01	A
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,39±,04	0,42±,09	0,97	AD
Triküspit E/A oranı	1,71±,42	1,43±,27	0,11	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	147,69±42,45	138,20±58,58	0,92	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	71,53±25,44	70,00±25,38	0,92	AD

İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	79,23±15,52	80,00±18,85	0,97	AD
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	291,53±28,23	284,00±42,47	0,73	AD

A:Anlamli, AD: Anlamli değil

Onsekinci ay sol kalp ekokardiyografik parametreleri içinden sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül çapı, ferritin düzeyi ≥ 2500 ng/ml olan grupta diğerine oranla anlamli olarak azaldığı saptandı (Tablo-27). Diğer parametrelerde anlamli fark gözlenmedi.

Tablo-27: Talasemi major grubunda 18. ay sol kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	Ferritin ≥ 2500 Ort±SS n=11	Ferritin < 2500 Ort±SS n=12	P değeri	
Sol atrium sistolik çapı (mm)	27,45±2,50	28,91±3,65	0,29	AD
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	41,27±3,69	45,83±4,87	0,03	A
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	27,45±3,35	29,37±2,90	0,16	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	7,90±0,83	8,31±1,32	0,54	AD
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm)	7,72±1,10	8,83±1,33	0,06	AD
Sol ventrikül kitlesi (gr)	92,63±27,41	129,16±40,11	0,01	A
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	98,65±32,65	106,21±26,81	0,46	AD
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	29,72±7,08	34,53±8,66	0,19	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	76,72±15,69	97,05±25,66	0,07	AD
Kalp debi indeksi (L/dk/ m ²)	4,31±0,75	4,01±0,31	0,42	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63,00±3,89	65,20±3,42	0,19	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	34,84±3,38	36,54±2,96	0,20	AD
Vp (cm/sn)	52,81±8,23	49,33±6,87	0,40	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	157,45±45,89	137,00±35,75	0,24	AD
Mitral E dalgası (m/sn)	1,04±0,17	1,01±0,12	0,47	AD
Mitral A dalgası (m/sn)	0,50±0,11	0,55±0,09	0,30	AD
Mitral E/A oranı	2,12±0,51	1,86±0,32	0,24	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	80,27±23,17	78,91±19,33	0,71	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	88,81±12,79	91,66±8,55	0,73	AD
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	278,90±24,59	266,08±24,70	0,15	AD
E'	14,38±3,27	15,00±2,00	0,17	AD
A'	7,46±1,61	7,50±2,06	0,63	AD
E/E'	7,38±0,94	6,71±1,29	0,12	AD

A:Anlamli, AD: Anlamli değil

Onsekizinci ay sağ kalp ekokardiyografik parametreleri arasında ferritin düzeyine göre fark saptanmadı (Tablo-28).

Tablo-28: Talasemi major grubunda 18. ay sağ kalp Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının Ferritin düzeyine göre karşılaştırılması

Parametre	Ferritin≥2500 Ort±SS n=11	Ferritin<2500 Ort±SS n=12	P değeri	
Sağ atrium sistolik çapı (mm)	32,00±2,19	29,16±3,18	0,82	AD
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	27,81±2,13	26,50±1,73	0,75	AD
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm)	6,09±1,30	5,75±,96	0,82	AD
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,68±,19	0,69±,10	0,85	AD
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,36±,05	0,41±,04	0,10	AD
Triküspit E/A oranı	1,87±,46	1,68±,29	0,35	AD
Deselerasyon zamanı (msn)	174,36±44,10	158,83±22,09	0,97	AD
İzovolümik kontraksiyon zamanı (msn)	93,18±23,90	84,16±14,57	0,57	AD
İzovolümik relaksasyon zamanı (msn)	87,00±23,41	88,33±21,08	0,78	AD
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	308,00±27,82	283,41±28,69	0,44	AD

AD: Anlamlı değil

TM grubunun 6-12 ve 18. ay diyastolik disfonksiyonu gösteren ekokardiyografik parametreleri ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Vp' nin tüm değerleri kontrol grubuna göre düşüktü, yalnız 6. ve 18. aydaki fark istatistiki olarak anlamlıydı. Sol ve sağ deselerasyon zamanı ise sadece 6. ayda kontrole göre artmıştı. Onikinci ve 18. ayda ise aralarında fark yoktu. Mitral E dalgası 6. ayda kontrole göre uzunken, mitral A dalgası ise 12. ayda kontrole göre anlamlı olarak kısalmıştı. Mitral E/A oranını tüm değerleri kontrole göre anlamlı olarak artmıştı. Trikuspit E dalgası, A dalgası ve E/A oranı kontrole göre farklı değildi. Sağ ve sol izovolümik relaksasyon zamanının 6. ve 18. ay değerleri kontrole göre anlamlı olarak uzundu. Ejeksiyon zamanlarında ise, aort ejeksiyon zamanının sadece 18. ay değeri kontrole göre uzun iken, pulmoner ejeksiyon zamanının hiçbir değeri ile kontrol arasındaki fark anlamlı değildi. Doku Doppler Ekokardiyografik ölçümlerden sadece E' ve E/E'' nün 18. ay değerleri kontrole göre anlamlı şekilde artmıştı (Tablo-29).

Tablo-29: Talasemi major grubunda 6-12-18. ay diyastolik disfonksiyon parametresi olan Ekokardiyografik ölçüm sonuçları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Parametre	kontrol	6.ay	12.ay	18.ay
Vp (cm/sn)	60,13±17,08	49,62±15,06*	54,04±9,31	51,00±7,59*
Sol Deselerasyon zamanı (msn)	131,73±28,54	161,73±39,96*	131,73±28,54	146,78±41,30
Mitral E dalgası (m/sn)	0,89±,20	1,08±,19*	0,91±,13	1,02±,14*
Mitral A dalgası (m/sn)	0,56±,13	0,53±,13	0,48±,11*	0,53±,10
Mitral E/A oranı	1,73±,48	2,11±,51*	1,9±,41*	1,98±,43*
Sol İzovölümik relaksasyon zamanı (msn)	79,13±25,56	93,91±8,38*	70,86±13,45	90,30±10,63*
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	247,82±48,79	256,52±16,95	263,04±31,10	272,21±24,95*
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,65±,13	0,69±,12	0,63±,11	0,69±,14
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,41±,09	0,40±,07	0,40±,69	0,39±,05
Triküspit E/A oranı	1,60±,21	1,76±,48	1,59±,38	1,77±,38
Sağ Deselerasyon zamanı (msn)	170,00±44,72	200,43±46,65*	143,56±49,09	166,26±34,51
Sağ İzovölümik relaksasyon zamanı (msn)	74,34±13,75	86,08±18,76*	79,56±16,64	87,69±21,72*
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	271,73±39,27	260,00±44,00	288,26±34,46	295,17±30,35
E'	1,76±0,24	-	1,68±0,33	1,47±0,26*
A'	0,75±0,22	-	0,69±0,22	0,74±0,17
E/E'	5,15±1,27	-	5,49±1,27	7,08±1,13*

*: p<0,05

Tablo-30: Talasemi major grubunda 0-6-12-18. ay diyastolik disfonksiyon parametresi olan Ekokardiyografik ölçüm sonuçları ile NT-proBNP karşılaştırılması

Parametre	0.ay	6.ay	12.ay	18.ay
Vp (cm/sn)	42,21±15,59	49,62±15,06	54,04±9,31	51,00±7,59
Sol Deselerasyon zamanı (msn)	169,13±46,31	161,73±39,96	131,73±28,54	146,78±41,30
Mitral E dalgası (m/sn)	0,99±,16	1,08±,19	0,91±,13	1,02±,14
Mitral A dalgası (m/sn)	0,41±,10	0,53±,13	0,48±,11	0,53±,10*
Mitral E/A oranı	2,48±,50	2,11±,51	1,9±,41*	1,98±,43
Sol İzovolumik relaksasyon zamanı (msn)	85,65±18,29	93,91±8,38	70,86±13,45	90,30±10,63
Aort ejeksiyon zamanı (msn)	246,52±23,85	256,52±16,95	263,04±31,10*	272,21±24,95
Triküspit E dalgası (m/sn)	0,68±,13	0,69±,12	0,63±,11*	0,69±,14*
Triküspit A dalgası (m/sn)	0,36±,08	0,40±,07	0,40±,69	0,39±,05
Triküspit E/A oranı	1,94±,50	1,76±,48	1,59±,38	1,77±,38
Sağ Deselerasyon zamanı (msn)	212,60±65,03	200,43±46,65	143,56±49,09	166,26±34,51
Sağ İzovolumik relaksasyon zamanı (msn)	77,39±25,79	86,08±18,76	79,56±16,64	86,08±18,76*
Pulmoner ejeksiyon zamanı (msn)	251,30±44,03	260,00±44,00	288,26±34,46*	260,00±44,00
E'	-	-	16,82±3,31	14,73±2,66
A	-	-	6,95±2,24	7,47±1,78
E/E'	-	-	5,49±1,27	7,08±1,13

*: p<0,05

NT-proBNP düzeyleri ile diyastolik disfonksiyon belirteçleri olan ekokardiyografi parametreleri karşılaştırıldı. Sıfırncı ve 6. ay bakılan tüm parametreler ile korelasyon saptanmadı. Onikinci ay mitral E/A ve trikuspit E dalgası arasında pozitif korelasyon, aort ejeksiyon zamanı ve pulmoner ejeksiyon zamanı arasında ise negatif korelasyon saptandı. Onsekizinci ay değerlendirmesinde ise NT-proBNP ile sağ izovolümik relaksasyon zamanı ile pozitif, mitral A ve trikuspit E dalgası arasında ise negatif korelasyon saptandı (Tablo-30).

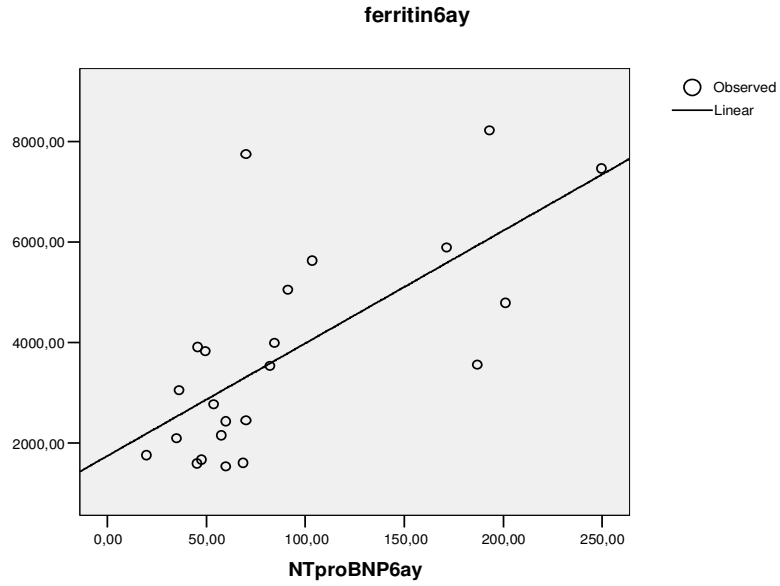
Ferritin ile diyastolik disfonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında sadece 12. ay trikuspit E dalgası ile arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer tüm parametreler ile ferritin arasında korelasyon saptanmadı.

Ferritin ve NT-proBNP ölçümleri karşılaştırıldığında 6 ve 12. ay değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken diğer ölçümler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo-31, Şekil-16-17).

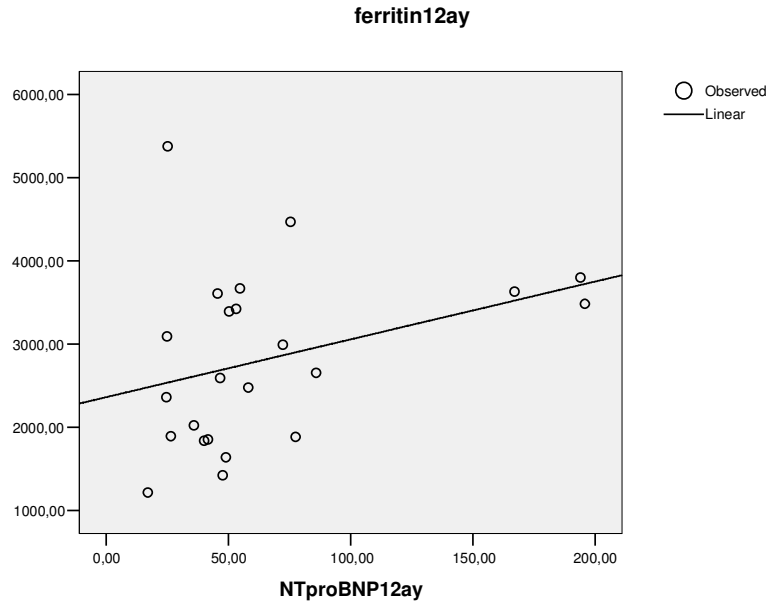
Tablo-31: Talasemi major grubunda 0-6-12 ve 18. ay NT-proBNP ve Ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon

	NT-proBNP (pg/ml)	Ferritin (ng/ml)	p	
0.ay	143,57±98,30	4475,04±1884,96	,13	AD
6.ay	90,47±63,40	3770,60±2060,57	,00	A
12.ay	65,58±51,04	2818,70±1044,51	,04	A
18.ay	107,12±62,31	2666,39±973,55	,77	AD

A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil

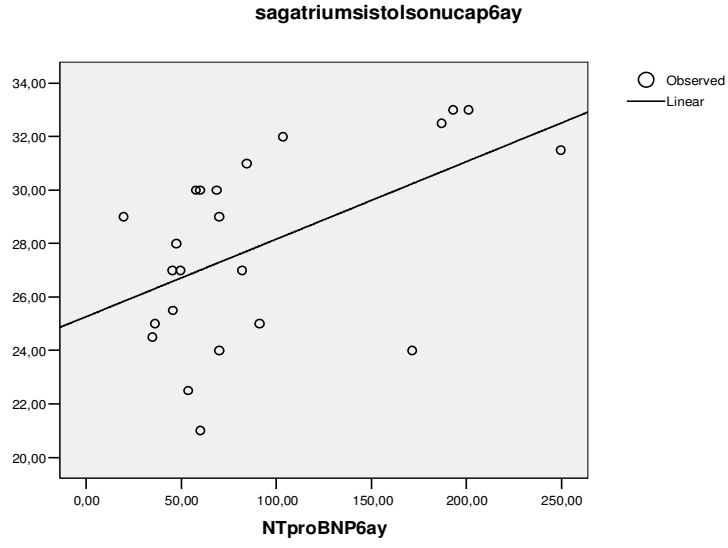


Şekil-16: 6.ay NT-proBNP ve ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon (p:0,000 r:0,47)

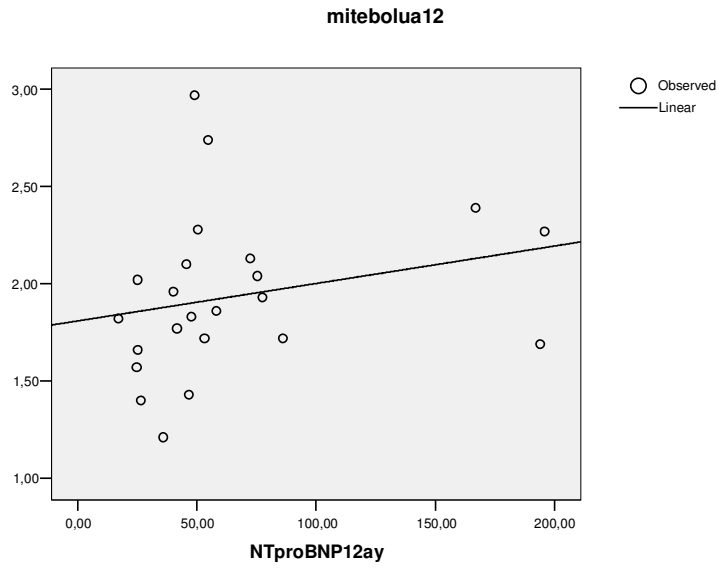


Şekil-17: 12.ay NT-proBNP ve ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon (p:0,04 r:0,11)

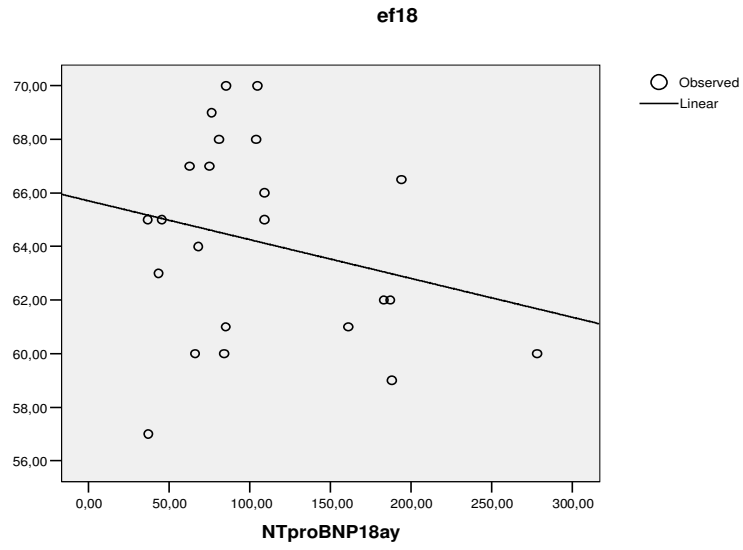
NT-proBNP ile 6. ay sağ atriyum sistol çapı arasında pozitif yönde (Şekil-18), 12. ay mitral E/A oranı (Şekil-19) ve triküspit E dalgası arasında pozitif yönde, 18. ay EF (Şekil-20), Vp ve mitral A (Şekil-21) ile negatif yönde ve 18. ay sağ IVRT (Şekil-22) ile pozitif yönde korelasyon saptandı.



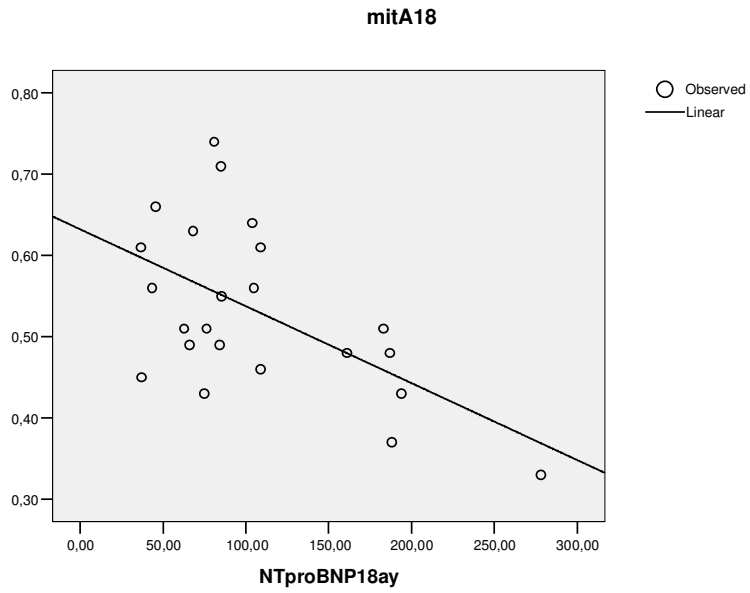
Şekil-18: 6. ay NT-proBNP ile sağ atriyum sistol çapı ile arasındaki korelasyon (p:0,01 r:0,27)



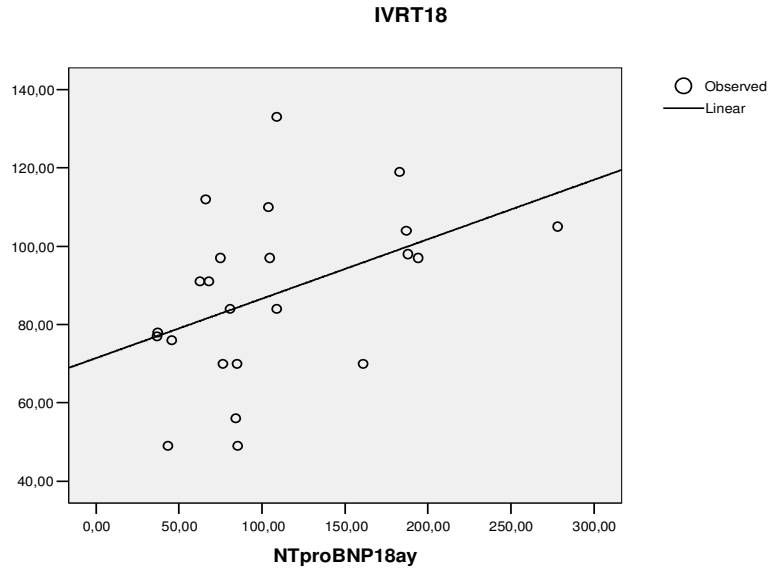
Şekil-19: 12. ay NT-proBNP ile Mitral E/A arasındaki korelasyon (p:0,04 r:0,05)



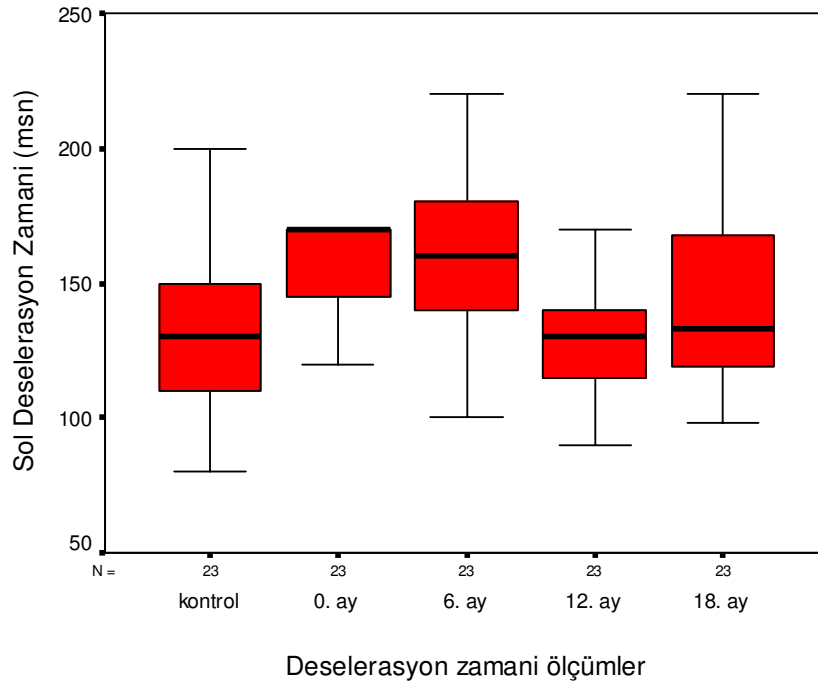
Şekil-20: 12. ay NT-proBNP ile EF arasındaki korelasyon (p:0,00 r:0,06)



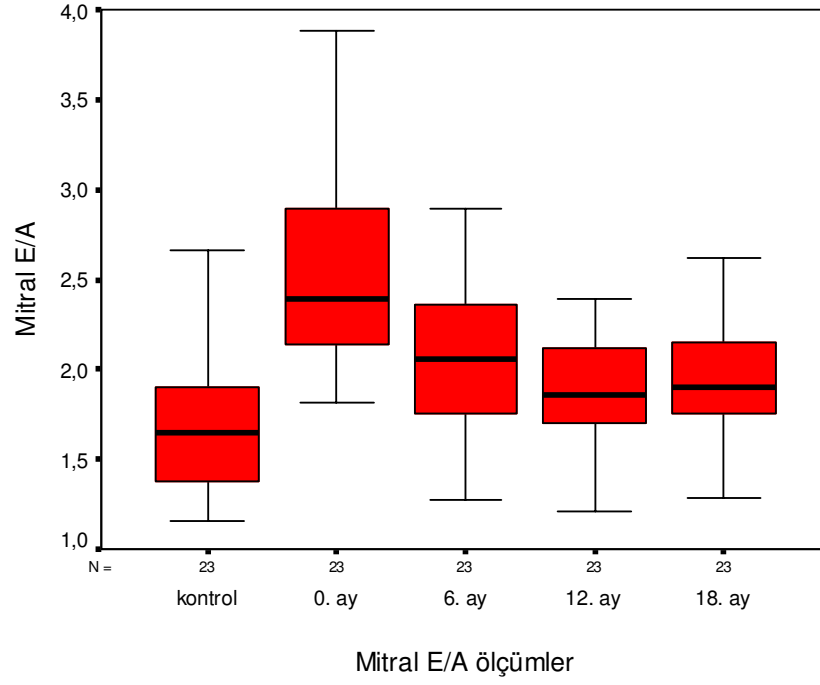
Şekil-21: 18. ay NT-proBNP ile mit A arasındaki korelasyon (p:0,04 r:0,32)



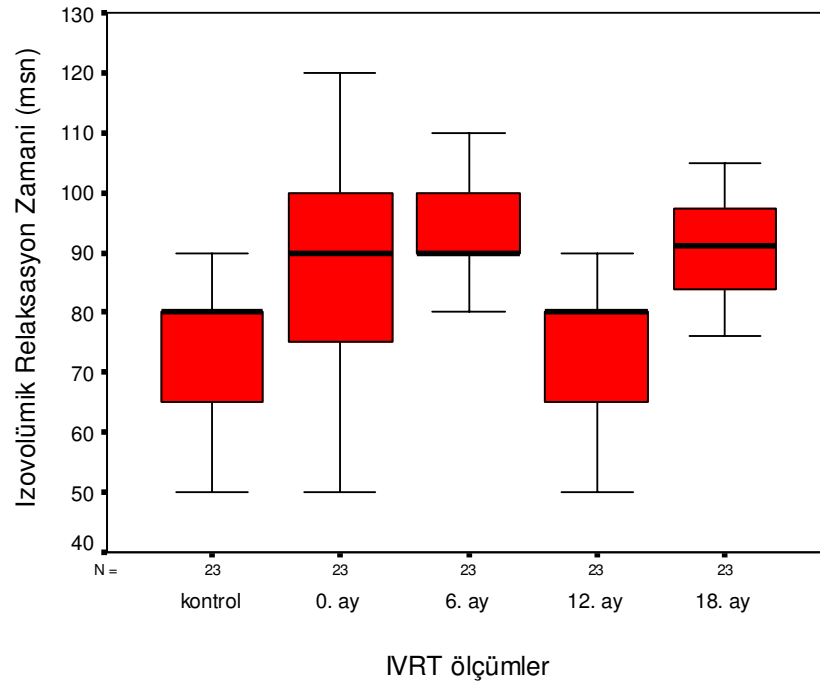
Şekil-22: 18. ay NT-proBNP ile sağ İVRT arasındaki korelasyon (p:0,03 r:0,19)



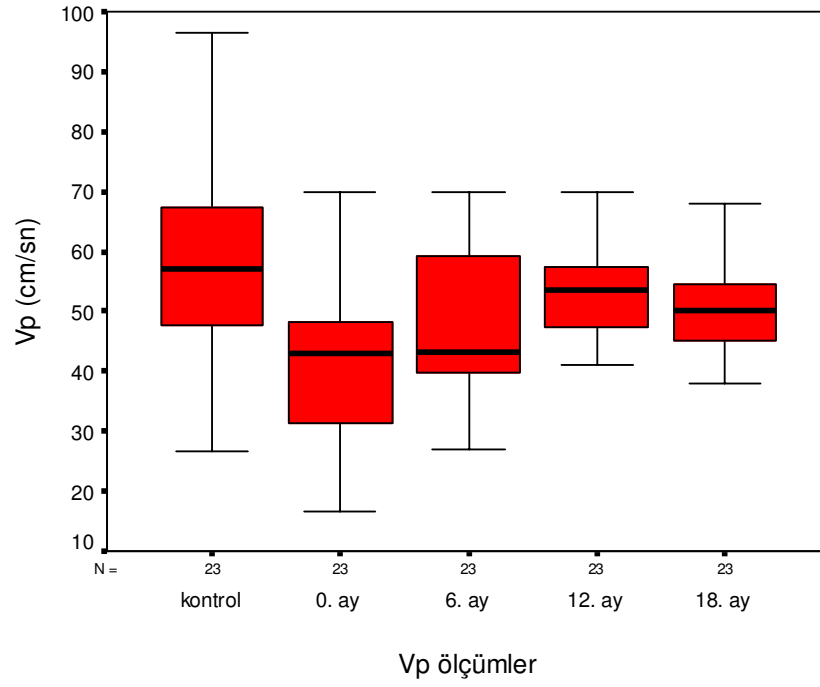
Şekil-23: Sol deselerasyon zamanının TM ve kontrol grubundaki değişimi



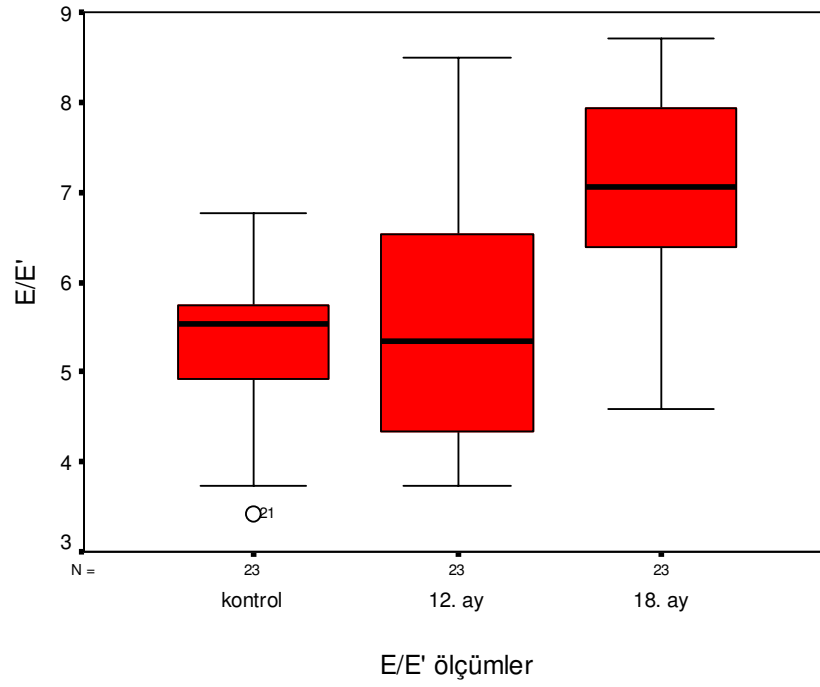
Şekil-24: Mitral E/A oranının TM ve kontrol grubundaki değişimi



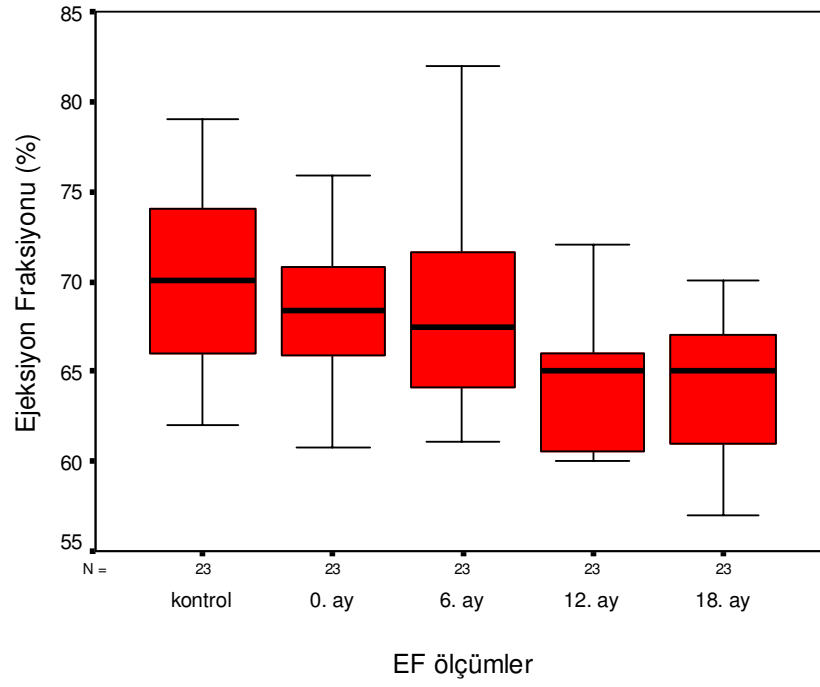
Şekil-25: Sol izovölümik relaksasyon zamanının TM ve kontrol grubundaki değişimi



Şekil-26: Vp'nin TM ve kontrol grubundaki değişimi



Şekil-27: E/E' değişimi



Şekil-28: Ejeksiyon Fraksiyonunun TM ve kontrol grubundaki değişimi

TARTIŞMA

Talasemi majorlu hastalarda şiddetli kronik hemolitik anemi, tekrarlayan kan transfüzyonları ve gastrointestinal demir emiliminin artması sonucu başta kalp olmak üzere tüm dokularda demir birikimi, transfüzyona bağlı gelişen akut perikardit ve myokardit, sonradan kazanılmış enfeksiyonlar ve bazı genetik faktörler nedeniyle kardiyak komplikasyonlar gelişmekte ve en sık ölüm nedeni olmaktadır (80-82).

Talasemi hastalarında subklinik kardiyak etkilenme bir çok çalışmada gösterilmiştir (27,80-82). Erken dönemde myokardiyal relaksasyon bozukluğu ve restriktif patern ile beliren diyastolik disfonksiyon bulguları görülür (80,83). Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik kriterleri konusunda ise bir konsensus sağlanamamıştır. Avrupa diyastolik kalp yetmezliği grubu, anormal sol ventrikül relaksasyonu, anormal sol ventrikül dolumu veya azalmış sol ventrikül genişliğini diyastolik disfonksiyonun Doppler Ekokardiyografi bulgusu olarak kabul etmektedir. Bununla birlikte diyastolik disfonksiyonun alt gruplarını belirlemede (pseudonormal yada restriktif dolma paterni) kardiyak kateterizasyon yapılmaksızın bu ölçümlerin yeterli olamayacağı, Doku Doppler Ekokardiyografi gibi yeni eko tekniklerinin kullanılması gerektiğini önermişlerdir. Restriktif grupta olan hastaların pulse Doppler Ekokardiyografi ile artmış bulunan sol ventrikül basınçlarının, Doku Doppler Ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi sonucu geliştiği saptanarak pseudonormal gruba girmesi, bu önerilerini desteklemektedir (84,85).

Talasemi major hastalarında kardiyak disfonksiyonun erken dönemde belirlenmesi tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Talesemi hastalarında sistolik disfonksiyon geliştiğinde konjestif kalp yetmezliği tedavisi başlanır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 45' in altına düştüğünde yoğun şelasyon tedavisi uygulanmalıdır (86). Bu hastalarda oluşan diyastolik disfonksiyonun tedavisi için henüz konsensus sağlanamamıştır (12,27). Talesemi majorde ilk kez Karvaunis ve arkadaşları tarafından 14 erişkin TM hastasına enalapril tedavisi uygulanmıştır. Altı aylık enalapril kullanımı ile sol ventrikül sistol sonu çapında azalma ve fraksiyonel kısaltmada artma tespit edilmiştir. Diğer ekokardiyografik parametrelerde değişiklik saptanmamıştır (81). Çalışmamızdaki 23 TM hastasına 18 ay boyunca enalapril

tedavisi verildi. Ekokardiyografi ile diyastolik parametreleri normal olan 20 talasemi majorlu hastaya ise tedavi verilmedi.

Konjestif kalp yetmezliği olan yetişkin hastalarda NT-proBNP düzeylerinin anemik olanlarda daha yüksek olduğu, intravenöz demir tedavisi sonrası anemisi düzeltilen hastalarda NT-proBNP düzeylerinin anlamlı olarak düştüğu, ejeksiyon fraksiyonu ile Hb düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (87). Bilindiği üzere anemiye bağlı oluşan doku hipoksisi periferel arteriollerde vazodilatasyona neden olur. Bunun sonucunda sempatik sistem tetiklenerek böbrek kan akımı azalır. Renin-anđiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ile sodyum ve sıvı tutulur, kardiyak yük artar. Sonrasında ise BNP ve ilgili peptidler salınarak sıvı retansiyonu engellenmeye çalışılır (88). Talesemilerde ferritin düzeyleri ile eko parametreleri arasında korelasyon saptanırken, Hb düzeyleri ile eko parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır (89,90).

Biz diyastolik disfonksiyon tespit edilen TM grubunda pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon saptamadık. Pretransfüzyonel Hb düzeyi ile eko parametreleri karşılaştırıldığında ise, 0. ay mitral E ölçümü ile negatif yönde, 6. ay interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve sol ventrikül kitlesi ile pozitif yönde, 12. ay sağ deselerasyon zamanı ile pozitif yönde, 18. ay ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma ve interventriküler septum kalınlığı ile pozitif, sol ventrikül sistol sonu hacmi ile de negatif yönde korelasyon saptadık. Talesemilerde de aneminin etkisi ile kardiyak output artar ve buna bağlı hiperdinamik bir süreç oluşur. Talasemi intermedialarda kan transfüzyonu yapılmamasına rağmen sol ventrikül basınçlarının artması, kronik aneminin kardiyak etkilenmede ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (30,31). Bu nedenle talesemilerde anemik bırakmadan ama aynı zamanda hemakromatozise de neden olmadan düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi uygulanması şarttır. Bizim hastalarımızın pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile eko parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, literatüre benzer olarak ejeksiyon fraksiyonu ve ferritin ile pozitif korelasyonu saptadık (89,90). İnterventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitlesi gibi kalbin yapısal durumunu

gösteren parametrelerin sadece kronik anemiden etkilenmediğini, hemakromatozisin ve genetik faktörlerin de bu parametreler üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Talesemi majorlu hastalarda aritmiye bağlı ani ölümler bildirilse de, en önemli mortalite nedeni sol ventrikül sistolik disfonksiyonu sonucu gelişen konjestif kalp yetmezliğidir. Talesemilerde yapılan çeşitli çalışmalarda yaşla birlikte sistolik disfonksiyon oranının arttığı belirtilmektedir (91). Ülkemizde 4-21 yaş arası TM' lularda yapılan farklı iki çalışmanın birinde % 13 oranında sistolik disfonksiyon saptanırken, diğerinde ise hastaların hiçbirinde sistolik disfonksiyon saptanmamıştır (92,93). Bizim hastalarımızın tümünde ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri başlangıçtan itibaren kontrol grubuna göre düşüktü ve takip ekokardiyografi ölçümlerinde giderek azalarak, 12. aydan itibaren aradaki fark istatistiki olarak anlamlı hale geldi. TM hastalarında kardiyak etkilenmenin, şelasyon tedavisine rağmen zamanla artan kardiyak demir yükü ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Bosi ve arkadaşlarının genç erişkin TM hastalarında yaptıkları çalışmada, sol ventrikül arka duvar kalınlığının, sol ventrikül kitle indeksinin ve kalp debi indeksinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Talesemilerde yapılan diğer çalışmalarda da, sol ventrikül kitesinin ve kitle indeksinin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır (31,94). Yine Gharzuddine ve arkadaşlarının çalışmasında, sol ventrikül kitle indeksi talasemi major grubunda belirgin artmış ve sol atrium sistol çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve interventriküler septum kalınlığı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (83).

Bizim çalışmamızda sol atrium sistolik çapı başlangıçtan itibaren artarak, 6. aydan itibaren kontrol seviyesine geldi. Sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu hacminin her üç değeri de kontrole göre anlamlı olarak artmıştı. İnterventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığının tüm değerleri kontrole göre artmış olmasına rağmen, sadece sol ventrikül arka duvar kalınlığının başlangıç değeri ile kontrol grubu arasında istatistiki fark saptandı. Sol ventrikül diyastol sonu hacminin tüm değerleri kontrole göre yüksekken, sadece 6. ay değeri istatistiki olarak fazla idi. Sol ventrikül kitle indeksinin tüm değerleri kontrol

grubuna göre anlamlı olarak artmış iken sol ventrikül kitlesinin sadece 6. ay ölçümü kontrole göre anlamlı olarak yüksekti. Kalp debi indeksi başlangıçtan itibaren takipteki tüm ölçümlerde kontrole göre istatistiki olarak anlamlı şekilde artmıştı. Hastalarımızda sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksi ve kalp debi indeksinin artışı, literatüre benzer şekilde (95,96), kronik anemi ve artmış kardiyak output nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Talasemi intermedia hastalarında da talasemi major hastalarındaki gibi kalp debi indeksinin arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (30,31). Talasemi intermediada talasemi major'a göre kalp debi indeksi artışının daha belirgin olması (30,31) aneminin etkisini göstermektedir. Sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu hacmi gibi başlangıçta normal olan değerlerin 18. ayda kontrole göre anlamlı olarak artması, anemi ve hiperdinamik sürecin, kardiyak etkilenmedeki etkisinin sürekli olduğunun bir bulgusudur.

Çalışmamızın sonunda 18. ayda, sağ atrium sistol sonu çapı, sağ ventrikül diyastol sonu çapı, sağ ventrikül duvar kalınlığı, sağ ventrikül izovolümik kontraksiyon zamanı ve sağ ventrikül izovolümik relaksasyon zamanı kontrol grubuna göre belirgin artmış bulundu. Trikuspid E dalgası, trikuspid E/A oranı ve pulmoner ejeksiyon zamanı kontrole göre artmasına rağmen, aralarında istatistiksel fark yoktu. Trikuspid A dalgası başlangıçtan 18. ay sonuna kadar kontrole göre düştü ama aralarında fark anlamlı değildi. Hahalis ve arkadaşlarının yaptıkları iki çalışmada, sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve trikuspid E/A oranının hasta grubunda belirgin arttığını göstermişlerdir (89,97,98). Yine aynı çalışmalarda bizim çalışmaya benzer şekilde, sağ ventrikül izovolümik relaksasyon zamanının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde uzadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda trikuspid deselerasyon zamanı başlangıçta ve 6. ayda kontrole göre anlamlı olarak daha uzun iken 12 ve 18. aylarda kontrol seviyesine gerilediler. Hahalis ve arkadaşlarının çalışması bu bulguyu desteklemektedir (98). TM' lu hastalarda sağ ventrikülün de etkilenmesi sürpriz değildir. Narkolepsi çalışmalarında, her iki ventrikülün de eşit olarak etkilendiği, hipertrofi, myosit bozukluğu ve fokal nekrozun sık bulgular olduğu gösterilmiştir. İnce duvarlı sağ ventrikül, sol kalp yetmezliği başlamadan önce, erken ve hızlı bir biçimde disfonksiyona eğilimlidir (99,100). Bizim hasta grubumuzda da sağ ventrikülün etkilendiğini gösteren bulgular mevcuttu.

Diyastolik disfonksiyon çoğu zaman sistolik disfonksiyonun öncüsüdür (101). Farklı kardiyak hastalığı olan erişkinlerde yapılan bir çalışmada, diyastolik disfonksiyonun semptom ve prognozla ilişkisi gösterilmiştir (102). Talasemi majorlu hastalarda da kardiyak fonksiyonun tespiti için ventriküler diyastolik performansın önemini vurgulayan yayınlar vardır (4,102). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon incelemesinde Doppler Ekokardiyografi yaygın bir biçimde kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Seçilmiş hastalarda sol ventrikül dolum basıncının düzeyi açısından mitral akım paterni kullanışlı bilgi sağlar. Bununla birlikte mitral akımı etkileyen yaş gibi çeşitli nedenler kullanımını sınırlamaktadır (103). Doppler Ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon belirteçleri olarak; mitral deselerasyon zamanı, izovolümik relaksasyon zamanı, mitral E dalgası ve E/A oranının artması gösterilebilir (104). Gharzuddine ve arkadaşları diyastolik disfonksiyonunun erken işareti olarak izovolümik relaksasyon zamanının uzaması ile sol ventrikül relaksasyon bozukluğunu göstermişlerdir (83). Kremastinos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, mitral deselerasyon zamanı, mitral E dalgası ve E/A oranı artmıştı (89). Vaccari ve arkadaşlarının çalışmasında ise, kontrol grubuna göre hasta grubunun mitral E/A oranı artmış, deselerasyon zamanı ve izovolümik relaksasyon zamanı da uzamıştı (30).

Flow propagation velocity (V_p) sol ventrikül relaksasyon değişikliklerini gösteren, çocuk yaş grubu için yeni kullanılmaya başlayan bir parametredir. V_p ölçümünde renkli M-mode ekokardiyografiye ek olarak, zaman ve hız parametrelerinin eklenmesiyle üç boyutlu bilgi alımı sağlanır (103,105-107). Dilate kardiyomyopati, hipertrofik kardiyomyopati ve iskemik kardiyomyopati de V_p değeri azalır (108,109). Bruno ve arkadaşları mitral E dalgası, mitral A dalgası, mitral E/A oranı ile V_p 'nin korele olduğunu bildirmişlerdir (109). İlerlemiş diyastolik disfonksiyonda yeterli kardiyak out-put'u sağlamak için kompensatuar mekanizma olarak sol atrial basınç artarak relaksasyon bozukluğu maskelendiğinden, konvansiyonel Doppler ölçümleri yanlış sonuç verir (103,105-107). V_p ölçümü böyle durumlarda iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

Diyastolik disfonksiyonun erken tanınmasında, Doku Doppler Ekokardiyografik ölçümler son zamanlarda tüm bu yöntemlere ek olarak

kullanılmaya başlamıştır. Doku Doppler Ekokardiyografi sayesinde sağ ve sol ventrikül ile interventriküler septum duvar hareketlerine bakarak, diyastolik disfonksiyon erken dönemlerinde saptanabilmektedir (110-112). İncelemede E' ve A'' de azalma ile E/E'' deki artış diyastolik disfonksiyonun hafif döneminin en önemli belirteçleridir. Özellikle E/E'' > 15 ise sol ventrikül dolma basıncı oldukça artmış olup tüm diyastolik parametrelerde bozukluktan söz edilebilir (113). Bosi ve arkadaşlarının talesemilerde yaptıkları bir çalışmada mitral E, mitral E/A oranı ve izovolümik relaksasyon zamanı ile E' ve A' değerlerinin anlamlı şekilde arttığını saptamışlardır (114). Vogel ve arkadaşlarının TM' da yaptıkları bir çalışmada ise, sağ ve sol E' 'de artma ile sağ E'/A' 'de sadece kalbin orta bölümünde, sol E'/A' 'de ise sadece kalbin apex bölümündeki ölçümlerde azalma saptamışlardır. Böylece Doku Doppler Ekokardiyografi ile talesemi hastalarında, sağ ve sol ventrikülün her ikisinin de etkilendiğini göstermişler ve global kardiyak velositede anormallik geliştiğini belirtmişlerdir (115). Kremastinos ve arkadaşlarının talesemilerde yaptıkları bir çalışmada E' ve A'' de azalma ile E/E'' de artma saptamışlardır (89).

EF düşük ve dilate ventrikülü olan hastalarda mitral E/A oranı, pulmoner ven velositesi ve deselerasyon zamanı dolum basıncının iyi gösteren parametrelerdir. EF normal olanlarda ise relatif yüklenme parametreleri olarak Vp/E ve E/E' kullanılabilir (107). Ayrıca E/A > 1,5 olması restriktif paterne gidişi göstermektedir (107). E > A iken deselerasyon zamanı 140 ms'nin üzerinde ve E/E' ≤ 8 ise normal diyastolik disfonksiyondan bahsedilebilir (116).

Biz de hastalarımızı diyastolik fonksiyonları açısından değerlendirdik. Mitral E dalgası başlangıçta ve 6. ayda kontrole göre anlamlı şekilde yüksek iken, 12. ayda normale inmiş, 18. ayda tekrar yükselerek kontrole göre anlamlı şekilde artmıştır. Mitral E/A oranı da 12. ayda düşse de, başlangıçtan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek idi. Yine izovolümik relaksasyon zamanı ve deselerasyon zamanı başlangıç değerleri, kontrole göre uzundu. Takipte ise 12. ayda normale geldiği, 18. ayda ise başlangıç değerlerine yükselerek tekrar kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark oluştuğu saptandı. Vp başlangıçta ve 6. ayda kontrole göre anlamlı şekilde düşük iken, 12. ayda normale yaklaşmış, 18. ayda düzeyi tekrar azalmış ve kontrole aralarındaki anlamlı fark oluşmuştu. Vp ile, 12. ay mitral E ve

18. ay E/E' ölçümleri arasında negatif korelasyon vardı. Vp ile EF arasında ise 12. ayda pozitif korelasyon saptadık. Hastalarımıza 12. ve 18. ay mitral E', A' ve E/E' ölçümleri yaptık. A' değerinde herhangi bir değişiklik saptanmazken 18 ay E' ölçümünde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşme ve E/E' değerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı artış saptadık. Bu durum kardiyak etkilenme göstergesi olarak bu değerlerin birbiri ile ilişkili olduğunu ve diyastolik disfonksiyona gidişi göstermektedir.

Yavaşlamış ve uzamış sol ventrikül relaksasyonu, sol ventrikül disfonksiyonunun erken belirteçlerinden biridir. Çünkü bu dönem kardiyak siklus içindeki en önemli bölümdür. Pik transmitral basınç gradiyentinde sol ventrikül relaksasyonunun bozulması ile E hızında ve E/A oranında azalma olur (genç hastalar<1, yetişkinler<0,5). Yavaş ve koordine olmayan sol ventrikül relaksasyonunun devam etmesiyle, transmitral basınç gradiyenti düşer ve E deselerasyon eğimi uzar (genç hastalar>220 msn, yetişkinler>280ms) (117). Erken dönemde sol atrium basıncı genellikle normaldir. Pseudonormal paternde sol ventrikül relaksasyon ve kompliyansının ileri derecede bozulmasıyla sol ventrikül dolma basıncı yükselir. Ön yükün artması ile sol atriyum basıncı artmaya başlar ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı da artarak, transmitral basınç gradiyenti dengeye gelir ve kısalan E deselerasyon zamanı normale döner (118). Restriktif disfonksiyon ise E/A>2 ve E deselerasyon zamanının kısalması (<150 msn) ile karakterizedir.

Hasta grubumuzda deselerasyon zamanı ve izovolümik relaksasyon zamanının uzaması, Vp' nin yavaşlaması ile relaksasyon bozukluğu bulguları saptanmıştır. Mitral E/A oranının normalden yüksek bulunmasıyla restriktif paterne doğru geçiş gözlenmiştir. Hastalarımızın takip EF ve fraksiyonel kısalma değerlerinin azalması, hastalarda sistolik disfonksiyona gidişi göstermektedir (119) ki bu durumda restriktif bozukluğa geçişin bir göstergesi olabilir. Ama Doku Doppler Ekokardiyografik incelemede E/E'≤8 ve E>A iken deselerasyon zamanı 140 msn' den fazla olduğu için diyastolik fonksiyonların normal olduğu söylenebilir. Bu durum literatürde belirtildiği gibi pulse Doppler Ekokardiyografide restriktif grupta olan hastaların, Doku Doppler Ekokardiyografi ile pseudonormal gruba girmelerine benzer. Bu durumda kesin tanı Doku Doppler Ekokardiyografi ile konulmalıdır (84,

85). Biz diyastolik disfonksiyonun tanımlanmasında Doku Doppler Ekokardiyografi mutlaka yapılmasını öneriyoruz. Buna ek olarak hastalarımızın ölçümlerinde 18. ay Vp ölçümü ile E/E' arasında negatif yönde korelasyon vardır. Bizim hastalarımızda olduğu gibi sol atriyum basıncı ve çapı artan hastalarda kompensasyon mekanizmaları nedeniyle yanlış bulgu veren pulse Doppler Ekokardiyografi (84,85) yerine Vp kullanılmasının iyi bir alternatif olabileceğini düşünüyoruz.

Tüm konvansiyonel Doppler ekokardiyografi değerlerinin 12. aya doğru normale yaklaşp sonrasında bozuldukları, Doku Doppler Ekokardiyografik ölçümlerin de 12. ayda normal oldukları, 18. ayda bozuldukları gözlenmektedir. ACE inhibisyonunun kardiyak hipertrofi başta olmak üzere kardiyak etkilenmeleri geri döndürdüğü iyi bilinmektedir (120). Hastaların ilaç uyumlarının tam olduğu düşünüldüğünde bu durumun açıklanmasında 2 neden söz konusu olabilir. Birincisi hastalığın kronik süreçteki kardiyak etkilerinin devam etmesi ki bu süreçte sadece kardiyak demir birikimi değil, aynı zamanda kronik anemiye bağlı hipermetabolik durum da önemli bir faktördür, ikinci etken ise enalapril dozunun optimum olup olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda 15 mg/gün gibi yüksek doz enalapril verildiğinde kardiyak etkilenmenin bir markırı olan BNP düzeylerinde daha hızlı bir düşüş sağlandığı görülmüştür (121). Bazı çalışmalarda kalp yetmezliği tedavisinde yüksek doz (40 mg/gün) ve düşük doz (5 mg/gün) enalapril tedavisi verilen gruplar karşılaştırıldığında, yüksek doz tedavi verilen grupta, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve BNP seviyelerinde azalmanın daha fazla olduğu ve nörohumoral stimülasyonu daha fazla azaltarak konjestif kalp yetmezliğinde daha faydalı olduğu saptanmıştır (122-125). Biz hastalarımıza başlangıçtan itibaren 5 mg/gün dozunda enalapril tedavisi verdik. Bu dozun TM hastalarındaki kardiyak etkilenmenin tedavisi için yeterli olmadığı görülmektedir. Ferritin değerlerinin 18. ayda en düşük seviyede olması, olası hemakromatozise bağlı etkilerin minimal olduğunun bir göstergesi olup, enalapril dozunun yetersizliği yönündeki düşüncemizi desteklemektedir. Biz çalışmamızda düzgün kullanıldığında enalaprilin talasemik kardiyomyopatiye diyastolik disfonksiyonu düzeltici etkisi olduğunu gösterdik. Talasemi major hastalarında optimal enalapril dozunun belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Aşırı demir birikimine bağlı kardiyomyopati sonucu oluşan konjestif kalp yetmezliği, TM' da beklenen hayat süresinin halen en önemli sınırlayıcısıdır. Agresif şelasyon tedavisi ile oluşan kardiyomyopati geri dönebilir (126-128). Kardiyak komplikasyonların patogenezi açık değildir. Sekonder hemakromatozis en önemli neden olmakla birlikte gerçek demir düzeyini belirlemek zordur. TM hastalarında kardiyak disfonksiyonun erken dönemde belirlenmesi tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Cohen ve arkadaşları serum ferritin düzeyinin myokardiyal demir yükünü göstermede yetersiz kaldığını belirtmişlerdir (129). Son zamanlarda kardiyak MR ile demir düzeyi başarılı bir şekilde belirlenebilmektedir (115,130,131). Hücrel düzeyde aktif redoks ve şelat formlarına dönüşerek toksik etki gösteren transferine bağlı olmayan serbest demir (20) olduğu için optimum ferritin düzeyini belirlemek zordur, bununla birlikte 2500 ng/ml'nin altı güvenli aralık olarak belirtilmektedir (132). Olivieri ve arkadaşları demirle ilişkili kardiyak hastalık ve diğer hemakromatozis komplikasyonlarının oluşmaması için ferritin düzeyinin 2500 ng/ml' nin altında tutulmasını önermektedir (132). Bosi ve arkadaşları serum ferritin düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ilişki bulmuşlardır. Ferritini 2500 ng/ml' nin üzerinde olan hastalarda ferritini 1000 ng/ml' nin altında olanlara göre EF daha düşük tespit edilmiştir (80). Borgna-Pignatti ve arkadaşlarının TM' lularda yaşam süresi ve komplikasyonlarını araştıran çalışmasında, ölen hastaların yaşayanlara göre ferritinlerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (32).

Biz de hastalarımızda eko yapıldığı gün alınan serumlarından ferritin çalıştık. Hastalarımızı ferritin düzeyleri 2500 ng/ml' nin altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayırdık. Buna göre ekokardiyografik parametreleri karşılaştırdık. Sıfırıncı ay sol deselerasyon zamanı, mitral E/A oranı ile sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve sağ ventrikül duvar kalınlığı ferritin düzeyi ≥ 2500 ng/ml olan grupta diğerine oranla anlamlı olarak azalırken, fraksiyonel kısalma, kalp debi indeksi, mitral A dalgası ve izovolümik kontraksiyon zamanı ise anlamlı olarak artmış olarak bulundu. Onikinci ay parametrelerinden sadece triküspit E dalgası ferritin düzeyi ≥ 2500 ng/ml olan grupta diğerine göre anlamlı olarak artmış olarak bulundu. Onsekinci ay parametrelerinden ise sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül çapının, ferritin düzeyi ≥ 2500 ng/ml olan grupta diğerine oranla anlamlı olarak azaldığı saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu ise, başlangıçta ferritin düzeyi ≥ 2500 ng/ml olan grupta diğerine göre

fazla olmasına rağmen, takip ölçümlerde azaldı ve <2500 ng/ml olan grupta daha fazla oldu, fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tüm bu ölçümlere bakıldığında kalp debi indeksi dışındaki hiçbir parametrede sürekli bir artış ya da azalma görülmemektedir. Kalp debi indeksinin tüm değerleri ferritin düzeyi 2500 ng/ml' nin üzerinde olan grupta diğerine göre yüksek, bunun tersi olarak Vp' nin 18. aydaki değeri haricindeki tüm değerler ise, ferritin düzeyi 2500 ng/ml' nin üzerinde olan grupta diğerine göre düşük saptanmıştır. Yani kardiyak etkilenmeye bağlı olarak tüm hastalarda kardiyak ve nörohumoral mekanizmaların aktifleştiği ve kardiyak durumu stabil hale getirmeye çalıştığı görülmektedir.

Nöropeptitler, kalp yetmezliğinde görülen hemodinamik değişimlere karşı oluşan kardiyak, vasküler ve renal uyum mekanizmalarında görev alırlar. Goetze proBNP derivelerinin, kardiyak durumun şiddeti ile doğru orantılı ve ventriküler disfonksiyonu göstermede oldukça sensitif ve spesifik olduklarını belirtmiştir (133). NT-proBNP ve BNP bu peptidler içinde klinikte en sık kullanılanlarıdır. Pediatrik yaş grubu için çeşitli çalışmalarda referans değerler elde edilmiştir (134,135). Konjestif kalp yetmezliği olan çocuk ve adolesanlarda pro-BNP düzeyleri ile ilgili çalışmalar vardır (136-140). Tschöpe ve arkadaşları semptomatik izole diyastolik disfonksiyonu olan hastaların saptanmasında kullanılabileceğini ve kardiyak olmayan egzersiz intoleransı tanısında kullanılan sağ-sol kalp kateterizasyonunun yerini alabileceğini önermiştir (104). Son yıllarda talesemilerde pro-BNP ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Akpınar ve arkadaşları 34 TM hastasında yaptıkları çalışmada, NT-proBNP seviyesinin kontrole göre yüksek olduğunu bulmuşlar, sağ ve sol ventrikül SM velositesi ile arasında negatif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (141). Kremastinos ve arkadaşlarının TM' lu hastalarda yaptıkları çalışmada, NT-proBNP' nin yaşa ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı olarak arttığını ve konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile birlikte, sol ventrikül diyastol disfonksiyonunun erken göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (89). Yine bu çalışmada ortalama ferritin düzeyi ve sol ventrikül E/E' ile NT-proBNP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlar, diğer diyastolik disfonksiyon parametreleri ile NT-proBNP arasında korelasyon saptamamışlar.

Biz de hastalarımızın diyastolik fonksiyon parametreleri ile NT-proBNP arasında ilişkiyi araştırdık. Hastalarımızın eko yapıldıkları gün alınan serum örneklerinden NT-proBNP çalışıldı. NT-proBNP düzeyleri başlangıçta yüksek olup 12. aya doğru azalmış, sonrasında 18. ayda tekrar yükselmişti. Onikinci ay mitral E/A oranı ve triküspit E dalgası arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken, aort ve pulmoner ejeksiyon zamanlarında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Onsekizinci ay değerlendirmesinde ise triküspit E ve mitral A dalgası arasında negatif, sağ izovolümik relaksasyon zamanı arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Kremastinos' un çalışmasından farklı olarak E', A' ve E/E' ile arasında ise herhangi bir korelasyon saptamadık. Bunun nedeni, bizim gruptaki hastaların E/E' değerlerinin birbirine yakın olmasına karşın, Kremastinos' un çalışmasındaki grupların E/E' değerlerinin bizim gruba göre oldukça yüksek olmasındandır. Bu grupların yaş ortalamalarının $30,0 \pm 0,0$ ile $37,4 \pm 7,7$ olması, E/E' değerlerinin bizim hastalarımıza göre daha yüksek olmasının nedeni olabilir. Çünkü artan yaş ile kardiyak hemakromatozis artmaktadır. Bu durum kardiyak etkilenmenin zamana bağlı olarak artan bir süreç olduğunun göstergesidir. Ayrıca 18. aydaki NT-proBNP değerlerinin tekrar yükselmesi, enalapril dozunun yetersizliğine ve kronik aneminin kardiyak etkisine de bağlanabilir. Çünkü NT-proBNP'nin kalp yetmezliği evresini göstermede güçlü ve bağmsız bir faktör olduğunu, kalp yetmezliği tedavisinin takibinde kullanışlı bir markır olabileceğini belirten (139-142) yayınlar mevcuttur.

NT-proBNP düzeyleri yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterdiği için belli bir cutt-of değer yoktur. Bazı araştırdıcılar izole diyastolik disfonksiyon açısından NT-proBNP için, 90-100-110-120-130-140-304 pg/ml değerleri için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerleri (NPV) vermiştir (104) (Tablo-11).

Biz de hastalarımızı NT-proBNP düzeyi ≥ 50 pg/ml ve < 50 pg/ml olacak şekilde iki gruba ayırdık. Sıfırncı ay sol atrium sistol çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül sistol sonu hacmi ve sol ventrikül diyastol sonu hacmi NT-proBNP 50 pg/ml' den düşük olan grupta, diğer gruba göre anlamlı olarak artarken, pulmoner ejeksiyon zamanı, NT-proBNP düzeyi

50 pg/ml' dan düşük olan grupta diğere göre anlamlı olarak kısa idi. Altıncı ay ekokardiyografik ölçüm sonuçlarından NT-proBNP düzeyi ≥ 50 pg/ml olan grubun sağ izovolümik relaksasyon zamanı < 50 pg/ml olan gruba göre anlamlı olarak daha uzun, pulmoner ejeksiyon zamanı ise anlamlı olarak daha kısa saptanmıştı. Onikinci ay ekokardiyografik ölçüm sonuçlarından NT-proBNP düzeyi ≥ 50 pg/ml olan grubun mitral A dalgası, aort ejeksiyon zamanı ve pulmoner ejeksiyon zamanı NT-proBNP düzeyi < 50 pg/ml olan gruba göre daha kısa idi. NT-proBNP 50 pg/ml' den düşük olan grubun sol atrium sistol çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül sistol sonu hacmi ve sol ventrikül diyastol sonu hacminin 0. aydaki değerleri başlangıçta yüksek olmasına rağmen takip ölçümlerde azalmış ve NT-proBNP ≥ 50 pg/ml olan gruba göre aradaki anlamlı fark düzelmişti. Bunun tersi olarak NT-proBNP 50 pg/ml' den düşük olan grubun pulmoner ejeksiyon zamanı da başlangıçta kısa iken sonraki takip ölçümlerde artarak 6. ay ve 12. ay değerleri NT-proBNP ≥ 50 pg/ml olan gruba göre anlamlı olarak uzamıştı. Literatürde NT-proBNP düzeyini 50 pg/ml olarak alarak eko parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bununla birlikte 6. ay İVRT' nin kısa olması, 6. ve 12. ay pulmoner ejeksiyon zamanı ile 12. ay aort ejeksiyon zamanının uzamış olması NT-proBNP ≥ 50 pg/ml olan grupta relaksasyon bozukluğunun oluştuğunu göstermektedir. Talasemi hastalarında kardiyak etkilenmenin göstergesi olarak NT-proBNP için cutt-of değer belirlenebilmesi için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

NT-proBNP ile ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında 6. ay ve 12. ay ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. NT-proBNP düzeyinin 18. ayda kardiyak bozukluğun artması ile birlikte artmasına karşılık, 18. ayda ferritin düzeyi halen düşmekteydi. Kardiyak durumun kötüleşmesini göstermede ferritin artışı yetersiz kalmıştır. Bu dönemde NT-proBNP artışı kardiyak durum hakkında daha kullanışlı olmuştur. Ferritinin iyileşme sırasında NT-proBNP gibi hızlıca düşmesine karşılık, kardiyak durum kötüleştiğinde yeteri kadar yükselmediğini düşünüyoruz. Bize göre ferritin, kardiyak disfonksiyonu değerlendirmede NT-proBNP' ye göre yetersiz bir markırdır.

Troughton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NT-proBNP'nin kalp yetmezliği evresini göstermede güçlü ve bağımsız bir faktör olduğu, kalp yetmezliği tedavisinin takibinde kullanışlı bir markır olduğunu belirtilmiştir (140). Başka bir çalışmada ise kalp yetmezliğinde, beta blokör tedavisi öncesi ve sonrası sensitif bir markır olduğu gösterilmiştir (141). Gündoğdu ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada da NT-proBNP düzeyi ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları arasında korelasyon saptamışlardır. Yine bu çalışmada karvedilol tedavisi sonrası EF artması ile NT-proBNP seviyesinin de düştüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca ile NT-proBNP seviyeleri ile ekokardiyografik bulguların korele olduğunu, karvedilol uygulaması ile düzelen sol ventrikül performansına bağlı olarak, nörohormonal mekanizmaların da düzeldiğini söylemişlerdir (142). Balion ve arkadaşlarının kronik kalp yetmezlikli hastaları kapsayan 12 çalışmayı değerlendirdikleri rewievlarında, BNP veya NT-proBNP' deki azalmaya paralel klinik durumda düzelmeye olduğunu, tedavinin takibinde BNP ve NT-proBNP'nin kullanılabileceğini belirtmişlerdir (139). Bu çalışmalardan ikisinde bizim çalışmamıza benzer şekilde enalapril tedavisi uygulanmış ve her iki grupta da BNP düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır. Bu çalışmaların birinde enalapril 5mg ve 15mg olacak şekilde farklı iki dozda verilmiş, 15mg verilen grupta BNP düşüşünün daha kısa sürede ve daha fazla olduğu gösterilmiş. Biz hastalarımıza günlük 5mg enalapril tedavisi vermiştik. İlk 12 aylık dönemde ekokardiyografik parametrelerin hepsinde düzelmeye başlamıştı. Bundan sonraki dönemde ise ekokardiyografik parametrelerde tekrar bozulma gözlemlendi. Bunlara paralel olarak da NT-proBNP düzeyleri de 12. aya kadar düşmüş, 18. ayda tekrar artmaya başlamıştı. Bizim bulgularımız da literatür bulguları ile uyumluydu. Biz de NT-proBNP'nin kardiyak etkilenmeyi göstermede ve verilen tedavinin takibinde kullanışlı bir markır olduğu düşünüyoruz.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki 23 TM hastasına enalapril tedavisi verilirken, 20 hastaya tedavi verilmedi. Bu iki grup arasında ortalama ferritin düzeyleri, ortalama NT-proBNP düzeyleri ve ortalama pretransfüzyonel Hb düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
2. Çalışmaya alınan TM hastalarının pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.
3. Çalışmaya alınan TM hastalarının pretransfüzyonel Hb düzeyleri ile ejeksiyon fraksiyonu ve ferritin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
4. Çalışma hastalarının tümünde ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri başlangıçtan itibaren kontrole göre düşüktü ve takip ekokardiyografi ölçümlerinde giderek azalarak, 12. aydan itibaren aradaki fark istatistiki olarak anlamlı hale geldi. Çalışmaya alınan TM hastalarının hiçbirinde EF' u % 50' nin altına düşmedi.
5. Çalışmaya alınan TM hastalarında sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu hacmi 0, 6,12 ve 18. aylarda kontrole göre anlamlı olarak artmıştı.
6. Çalışmaya alınan TM hastalarının sol ventrikül arka duvar kalınlığının başlangıç değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı istatistiki fark saptandı.
7. Çalışmaya alınan TM hastalarının sol ventrikül diyastol sonu hacminin 6. ay değeri kontrole göre istatistiki olarak fazla idi.
8. Çalışmaya alınan TM hastalarının sol ventrikül kitle indeksinin tüm değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı.
9. Çalışmaya alınan TM hastalarının sol ventrikül kitesinin sadece 6. ay ölçümü kontrole göre anlamlı olarak yüksekti.

10. Çalışmaya alınan TM hastalarının kalp debi indeksinin tüm ölçümleri başlangıçtan itibaren kontrole göre istatistiki olarak anlamlı olarak artmıştı.
11. Onsekizinci ayda, sağ atrium sistol sonu çapı, sağ ventrikül diyastol sonu çapı, sağ ventrikül duvar kalınlığı, sağ ventrikül izovolümik kontraksiyon zamanı ve sağ ventrikül izovolümik relaksasyon zamanı kontrol grubuna göre belirgin artmış bulundu. Trikuspid deselerasyon zamanı başlangıçta ve 6. ayda kontrole göre anlamlı olarak daha uzundu. Bu bulgular ışığında hasta grubumuzda sağ ventrikülün etkilendiğini söyleyebiliriz.
12. Hastalarımızı diyastolik fonksiyonları açısından değerlendirdiğimizde mitral E dalgasının başlangıçta ve 6. ayda kontrole göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve mitral E/A oranının da 12. ayda düşse de, başlangıçtan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptadık.
13. İzovolümik relaksasyon zamanı ve deselerasyon zamanının başlangıç ve 6. ay değerleri, kontrole göre anlamlı olarak uzundu. Her iki ölçümün 12. ayda normale geldiği, izovolümik relaksasyon zamanının ise 18. ayda ise başlangıç değerlerine yükselerek tekrar kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark olduğu saptandı.
14. Vp başlangıçta ve 6. ayda kontrole göre anlamlı olarak düşük iken, 12. ayda normale yaklaşmış, 18. ayda düzeyi tekrar azalarak kontrolle aralarında anlamlı fark oluşmuştu. Ayrıca Vp ile 12. ay mitral E ve 18. ay E/E' ölçümleri arasında negatif korelasyon 12. ay EF ile arasında pozitif korelasyon saptadık.
15. Hastalarımızın 18. ay Vp ölçümü ile E/E' arasındaki negatif yönde korelasyon diyastolik disfonksiyona gidişi desteklemektedir.
16. Hastalarımıza 12. ve 18. ay mitral E', A' ve E/E' ölçümlerinden A' değerinde herhangi bir değişiklik saptanmazken, 18. ay E' ölçümünde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşme ve E/E' değerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı artış saptadık.
17. Başlangıçtan sonraki tüm ferritin değerleri ilk değere göre anlamlı olarak daha düşüktü.

18. Kalp debi indeksinin tüm değerleri ferritin düzeyi 2500 ng/ml' nin üzerinde olan grupta diğerine göre yüksek, bunun tersi olarak Vp' nin 18. aydaki değeri haricindeki tüm değerler ise, ferritin düzeyi 2500 ng/ml' nin üzerinde olan grupta diğerine göre düşük saptanmıştır.
19. Hastaların tümünde NT-proBNP düzeylerinin başlangıçta yüksek olup 12. aya doğru azaldığı, sonrasında 18. ayda tekrar yükseldiği görüldü.
20. Hastalarımızın EKO parametreleri ile NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında 12. ay mitral E/A oranı ve triküspit E dalgası arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken, aort ve pulmoner ejeksiyon zamanları arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Onsekizinci ay değerlendirmesinde ise triküspit E ve mitral A dalgası arasında negatif, sağ izovolumik relaksasyon zamanı arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır.
21. Altıncı ay İVRT' nin kısa olması, 6. ve 12. ay pulmoner ejeksiyon zamanı ile 12. ay aort ejeksiyon zamanının uzamış olması NT-proBNP ≥ 50 pg/ml olan grupta relaksasyon bozukluğunun oluştuğunu göstermektedir.
22. NT-proBNP ile ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında 6. ay ve 12. ay ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. NT-proBNP düzeyinin 18. ayda kardiyak bozukluğun artması ile birlikte artmasına karşılık, ferritin düzeyi düşmekteydi. Kardiyak durumun kötüleşmesini göstermede ferritin artışı yetersiz kalmıştır.
23. Hastalarımıza günlük 5 mg enalapril tedavisi verilmesi ile EKO parametrelerinde ilk 12 aylık dönemde düzelme olmasına karşılık, 18. ayda tekrar bozulduğu gözlemlendi. Bunlara paralel olarak da NT-proBNP düzeyleri de 12. aya kadar düşmüş, 18. ayda tekrar artmaya başlamıştı. Bu nedenle NT-proBNP'nin kardiyak etkilenmeyi göstermede ve verilen tedavinin takibinde kullanışlı bir markır olabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

TALASEMİK KARDİYOMYOPATİNİN TANI VE İZLEMİNDE B-TİP NATRÜRETİK PEPTİDİN (NT-proBNP) YERİ, Dr. Yasin Tuğrul Karakuş

Talasemi majorlu (TM) hastalar genellikle hayatın ilk 6 ayından sonra kan transfüzyonuna gereksinim duyarlar. Üç dört haftada bir yapılan kan transfüzyonları ve gastrointestinal sistemden artan demir Emilimi nedeniyle hastalarda hemakromatozis gelişir. Fazla demir kalpte ileti sistemi ve myokardium olmak üzere tüm dokularda birikerek progresif fonksiyon bozukluğu oluşturur. TM hastalarda en sık ölüm nedeni olan kardiyak komplikasyonların erken tespiti önemlidir.

Bu çalışmanın amacı düzenli transfüzyon alan TM hastalarında kardiyak etkilenmeyi EKO ve NT-proBNP düzeyleri ile erken dönemde saptayabilmek, diyastolik disfonksiyon tespit edilen hastalarda enalapril ile tedaviye başlamak ve tedavi boyunca EKO parametreleri ve NT-proBNP düzeylerindeki değişiklikleri izleyerek NT-proBNP nin talasemik kardiyomyopati tanı ve izleminde markır olup olamayacağını belirlemektir.

Çalışmaya 43 TM hastası ile başlandı. Diyastolik disfonksiyon tespit edilen 23 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastalara 5 mg/gün enalapril tedavisi başlandı. Tedavinin 6, 12 ve 18. ayında EKO tekrarlandı. Çalışma grubunda 0, 6, 12 ve 18. aylarda, sağlıklı kontrol grubu ve kardiyak disfonksiyonu olmayan TM hastalarından ise başlangıçta bir kez serum NT-proBNP düzeyi çalışıldı. Kardiyak disfonksiyonu belirlemede EKO parametreleri ile serum ferritin, pretransfüzyonel hemoglobin ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Serum NT-proBNP düzeyleri kontrol grubunda ortalama $51,8 \pm 23,2$ pg/ml, kardiyak disfonksiyon olmayan TM hasta grubunda $112,6 \pm 85,7$ pg/ml, çalışma grubunda ise $143,5 \pm 98,3$ pg/ml bulundu. Enalapril tedavisinin 6. 12. ve 18. ayında serum NT-proBNP düzeyleri sırasıyla $90,4 \pm 63,4$ pg/ml, $65,5 \pm 51,0$ pg/ml, $107,1 \pm 62,3$ pg/ml saptandı. Çalışma grubunda pretransfüzyonel hemoglobin düzeyleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken, NT-proBNP ve ferritin düzeylerinin 6. ve 12. ay düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. EKO parametrelerinden 12. ay mitral E/A oranı

ve triküspit E dalgası arasında pozitif yönde, aort ve pulmoner ejeksiyon zamanları arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Onsekizinci ay değerlendirmesinde triküspit E ve mitral A dalgası arasında negatif, sağ izovolümik relaksasyon zamanı arasında ise pozitif korelasyon saptandı. Serum NT-proBNP'nin talasemik kardiyopati tanı ve izleminde kullanışlı bir markır olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

THE ROLE OF TYPE-B NATRIURETIC PEPTID (NT-proBNP) IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW UP OF THALASSEMIC CARDIOMYOPATHY,

Dr. Yasin Tuğrul Karakuş

Patients with thalassemia major (TM) usually require blood transfusion in the first 6 months of life. Patients develop haemochromatosis develop due to blood transfusions performed one in 2-3 weeks and the increased ferritin absorption from the gastrointestinal system. Exceeding iron precipitates in every tissue with the cardiac conduction system and the myocardium have the lead. Establishing the cardiac complications which are the most reason of death in TM patients is important.

The aim of this study is to determine the cardiac influence in TM patients receiving regular transfusion early with ECO and NT-proBNP levels, to start enalapril treatment to patients whom we defined diastolic dysfunction and determining whether NT-proBNP is a marker in the diagnosis and treatment of thalassemic cardiomyopathy by watching the changes in ECO parameters and NT-proBNP levels during the treatment.

The study started with 43 TM patients. 23 patients in whom diastolic dysfunction is established has constituted the study group. These patients were started enalapril treatment of 5 mg/day. ECO was repeated in the 6th, 12th and 18th months of therapy. In the study group serum NT-proBNP levels were measured in months 0th, 6th, 12th and 18th whereas in the healthy control group and in TM patients without serum NT-proBNP levels were measured only once at the start up. When defining cardiac dysfunction, the association between ECO parameters and serum ferritin, pretransfusional hemoglobin and NT-proBNP levels were checked. Serum NT-proBNP levels were $51,8 \pm 23,2$ pg/ml in the control group, $112,6 \pm 85,7$ pg/ml in TM patients without cardiac dysfunction and $143,5 \pm 98,3$ pg/ml in the study group. In the 6th, 12th and 18th months of enalapril treatment, serum NT-proBNP levels were $90,4 \pm 63,4$ pg/ml, $65,5 \pm 51$ pg/ml and $107,1 \pm 62,3$ pg/ml, respectively. A positive correlation between NT-proBNP levels and the 6th and 12th month

measures of ferritin levels whereas no correlation was found between pretransfusional hemoglobin levels and NT-proBNP levels. A positive correlation between an ECO parameter which is 12th month mitral E/A rate and tricuspidal E wave, and a negative correlation was found between aortic and pulmonary ejection rates. In the 18th month evaluation a negative correlation between tricuspidal E wave and mitral A wave and a positive correlation between tricuspidal E wave and right isovolumic relaxation time was established. It was figured out that serum NT-proBNP is a useful marker in the diagnosis and follow up of thalassemic cardiomyopathy.

KAYNAKLAR

1. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1623-34
2. Weatherall DJ. The Thalassemias. In: Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kips TJ, eds. Hematology 5th edition. New York: Mc Graw-Hill, 1995:581-615.
3. Lukens JN. The thalassemias and related disorders. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:1405-1448.
4. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. Circulation 1990; 82:88-94.
5. Lau KC, Li AM, Hui PW, Yeung CY. Left ventricular function in beta thalassemia major. Arch Dis Child 1989; 64:1046-51.
6. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997; 350:1349-53.
7. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. Hypertension 1996; 28:988-994.
8. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. Rev Cardiovasc Med 2003; 4:29-36.
9. Ekmekçi H, Balcı Ö. Konjestif kalp yetersizliği ve B-tipi natriüretik peptid. Sendrom 2002; 48-53.
10. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. New Engl J Med 1998; 339:321-28.
11. Glader B. Anemias of Inadequate Production. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1606-1617.

12. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 6 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2003:842-920.
13. Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F, et al. Survey on haemoglobin variants, beta thalassaemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and haptoglobin types in Turks from western Thrace. *J Med Genet* 1985; 22:288–290.
14. Keskin A, Turk T, Polat A, Koyuncu H, Saracoglu B. Premarital screening of beta-thalassemia trait in the province of Denizli, Turkey. *Acta Haematol* 2000; 104:31-33.
15. Ohls RK, Christensen RD. Development of the hematopoietic system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1599-1604.
16. Lanzkowsky P. Hemolytic anemia. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 3 th edition. 2000:137-201.
17. Keser I, Sanlioglu AD, Manguoglu E, Guzeloglu Kayisli O, Nal N, Sargin F, Yesilipek A, Simsek M, Mendilcioglu I, Canatan D, Luleci G. Molecular analysis of beta-thalassemia and sickle cell anemia in Antalya. *Acta Haematol* 2004; 111:205-210.
18. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı pediatri dergisi*. 1995; 3:265-286.
19. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33:940–59.
20. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 15:199-211.
21. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:1986-1995..
22. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood* 1997; 89:1-25.
23. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol* 1998; 35:35-54.
24. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1275:161-203.

25. Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res* 2003; 533:153-171.
26. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron Deficiency and Overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2003; 4:40-61.
27. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850:242-50.
28. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 1995; 32:262-68.
29. Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, Mounsub W, Kumbunlue R, Piangitjagum A, Wasi P, Ma L, Schrier SL. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. *Blood* 2000; 96:2606-12.
30. Vaccari M, Crepaz R, Fortini M, Gamberini MR, Scarcia S, Pitscheider W, Bosi G. Thalassemia intermedia: Left ventricular remodeling, systolic function, and diastolic function in young adults with beta-thalassemia intermedia: a Doppler echocardiography study. *Chest* 2002; 121:506-12.
31. Ferrara M, Matarese SM, Borrelli B, Perrotta A, Simeone G, Greco N, Iarussi D, Esposito L. Cardiac involvement in beta-thalassemia major and beta-thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2004; 28:123-9.
32. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, Sabato V, Melevendi C, Cappellini MD, Verlato G. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850:227-30.
33. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, Hashemi R, Shamshirsaz AA, Aghakhani S, Homayoun H, Larijani B. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003; 3:4-9.
34. Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulos E, Aessopos. A. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with b thalassemia. *Med Sci Monit* 2003; 9:19-22.
35. Engle MA. Cardiac involvement in Cooley's Anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 119: 694.

36. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemi. *Hematology* 2004; 14-34.
37. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, Gotsman M, Lafair JS, Okon E, Goldfarb A, Hasin Y. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990; 98:1138-42.
38. Bahl VK, Malhotra OP, Kumar D, Agarwal R, Goswami KC, Bajaj R, Shrivastava S. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1992; 124:1516-23.
39. Nienhuis AW, Griffith P, Strawczynski H, Henry W, Borer J, Leon M, Anderson WF. Evaluation of cardiac function in patients with thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1980; 344-384.
40. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassemia. <http://www.thalassaemia.org.cy/Publications.htm> adresinden 19 Kasım 2006 tarihinde ulaşılmıştır.
41. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89:739-61.
42. Breuer W, Ronson A, Slotki IN, Abramov A, Hershko C, Cabantchik ZI. The assessment of serum nontransferrin-bound iron in chelation therapy and iron supplementation. *Blood* 2000; 95:2975-82.
43. al-Refaie FN, Sheppard LN, Nortey P, Wonke B, Hoffbrand AV. Pharmacokinetics of the oral iron chelator deferiprone (L1) in patients with iron overload. *Br J Haematol* 1995; 89:403-8.
44. Piga A, Caglioti C, Fogliacco E, Trietta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: A retrospective analysis. *Haematologica* 2003; 88:489-96.
45. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell D. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2002; 360:516-20.
46. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with

desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121:187-89.

47. Clift RA, Johnson FL. Marrow transplants for thalassemia. The USA experience. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:57-59.
48. İlerigelen B. Ekokardiografi. İstanbul: Güzelsoy D, Okay T, Binak K, İlerigelen B. Teknik Kardiyoloji, 2. baskı., 2001.
49. Feigenbaum H. Echocardiography, 5 th edition. United States of America: Waverly, 1994:1-59.
50. Yılmaz ve ark. Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3:54-59.
51. Park MK, Troxler RG. Pediatric Cardiology for Practitioners, 4 th edition. Mosby, Missouri. 2002:67-82.
52. Plotnick G D. Changes in diastolic function-difficult to measure, harder to interpret. *Am Heart Journal* 1989; 118: 637-641.
53. Mego DM, DeGeare VS, Nottestad SY, Lamanna VP, Oneschuk LC, Rubal BJ, Zabalgoitia M. Variation of flow propagation velocity with age. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:20-25.
54. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JL. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A color M-Mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:420-432.
55. Park MK, Troxler RG. Pediatric Cardiology for Practitioners, 4 th edition. Mosby, Missouri, 2002:267-280.
56. Benowitz NL. Antihypertensive agents. In: Katzung BG, Basic and clinical pharmacology, 8 th edition, United States of America: McGraw-Hill, 2001:155-180.
57. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76:129-136.
58. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230:132-142.

59. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:261-68.
60. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4:72-80.
61. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:371-77.
62. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89:745-51.
63. Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaporn B, Kangkagate C, Mahanonda N, Bhuripanyo K. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86:46-51.
64. Levy J, Morgan J, Brown E, (çev ed: Uslan İ.) SDBH komplikasyonları: Kardiovasküler hastalık, in: *Oxford Diyaliz El Kitabı*. İstanbul, Nobel Kitapevi. 2002:474-84.
65. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; 10:1111– 114.
66. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195–203.
67. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464 –9.
68. Mir TS, Marohn S, Laer. Plasma Concentrations of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Control Children From the Neonatal to Adolescent Period and in Children With Congestive Heart Failure. *Pediatrics* 2002; 110:65-69.

69. Mori K, Manabe T, Nii M. Plasma Levels of Natriuretic Peptide and Echocardiographic Parameters in Patients with Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2002; 23:160-66.
70. Pınarlı FG, Oguz A, Tunaoglu FS. Late Cardiac Evaluation of Children With Solid Tumors After Anthracycline Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:370-77.
71. Oona S, Terai M, Tanabe M. Plasma brain natriuretic peptides and renal hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:813-15.
72. Lan YT, Chang RKR, Alejos JC. B-type Natriuretic Peptide in Children after Cardiac Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:558-63.
73. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, Parisi AF, Popp RL, Quinones MA, Stevenson JG. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 60:158-163.
74. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
75. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-367.
76. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-58.
77. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-80.
78. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87:336-9.

79. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 8:609-14.
80. Feigenbaum H. Echocardiography 5 th edition. In: Feigenbaum H, Echocardiography. United States of America: Waverly Company, 1994:1-59.
81. Karvounis HI, Zaglavara TA, Parharidis GE, Nouskas IG, Hassapopoulou EP, Gemitzis KD, Louridas GE. An angiotensin-converting enzyme inhibitor improves left ventricular systolic and diastolic function in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Am Heart J*, 141:281, 2001.
82. Feigenbaum H. Echocardiography 5 th edition. In: Feigenbaum H, Echocardiography. United States of America: Waverly Company, 1994:68-123,
83. Gharzuddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in β Thalassemia Major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiography* 2002; 3:47-51
84. Derumeaux G, Mulder P, Richard V, et al. Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation* 2002; 105:1602-08.
85. Schwammenthal E, Popescu B, Popescu A, et al. Association of left ventricular filling parameters assessed by pulsed wave Doppler and color M-mode Doppler echocardiography with left ventricular pathology, pulmonary congestion and left ventricular end-diastolic pressure. *Am J Cardiol*, 2004; 94:488–91.
86. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*, 2004; 104:263-9.
87. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50:1657-65.
88. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of edema in chronic anemia. Studies of body water and sodium,

- renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Br Heart J* 1993; 70:357-62.
89. Kremastinos D, Tsiapras DP, Kostopoulou AG, Hamodraka ES, AS Chaidaroglou, Kapsali ED. NT-proBNP levels and diastolic dysfunction in β -Thalassaemia major patients. *European Journal of Heart Failure* 2007; 9:531-36.
 90. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, et al. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with β thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart* 2003; 89:762-66.
 91. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-78
 92. Yaprak I, Akşit S, Öztürk C, et al. Left ventricular diastolic abnormalities in children with β Thalassemia Major: Doppler echocardiographic study. *Turk J Pediatr* 1998; 40:201-09.
 93. Kılınc Y, Acartürk E, Kümi M, Antmen B, Yılmaz L. Echocardiographic findings in Thalassemia Major. *Acta Pediatr* 1994; 83:442-43.
 94. Chotivittayatarakorn P, Seksarn P, Pathmanand C, Thisyakorn C, Sueblinvong V. Cardiac dysfunction in beta-thalassemic children. *J Med Assoc Thai* 1993; 76:591-96.
 95. Kremastinos DT, Tsiapras DP, TsetsosGA, et al. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. *Circulation* 1993; 88:1127-35.
 96. Duke M, Abelmann WH. The haemodynamic response to chronic anemia. *Circulation* 1969; 34:503-15.
 97. Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J* 2002; 23:147-56
 98. Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, Alexopoulos D, Sitafidis G, Kourakli A, Korfer R, Koerner MM, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001; 141:428-34.

99. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971; 51:209-21.
100. Kyriakou K, Michailides Y, Senkus R, et al. Ultrastructural pathology of the heart in patients with beta-thalassemia major. *Ultrastruct Pathol* 2000; 24:75-81.
101. Bahl VK, Malthorta OP, Kumar D, et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia. *Am Heart J* 1992;124:1516-23.
102. O'Leary PW, Durongpisitkul K, Cordes TM, Bailey KR, Hagler DJ, Tajik J, Seward JB. Diastolic ventricular function in children: A Doppler echocardiographic study establishing normal values and predictors of increased ventricular end-diastolic pressure. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73:616-28.
103. Nishimura RA, Tajik AJ: Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease. Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:8-18.
104. Tschöpe C, Kaschner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *European Heart Journal* 2005; 26:2277-84.
105. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al: Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-78.
106. Choong CY, Hermann HC, Weymann AE, et al. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:800-8.
107. Pirat B, Zoghbi WA. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function (Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi). *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 310-15.
108. Mego DM, DeGeare VS, Nottestad SY, Lamanna VP, Oneschuk LC, Rubal BJ, Zabalgoitia M. Variation of flow propagation velocity with age. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:20-25.
109. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JL. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall

relaxation: a color M-Mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:420-32.

110. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64:66-75.
111. Vogel M, Sponring J, Cullen S et al. Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarisation and repolarisation in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103:1669-73.
112. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM et al. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18:651-54.
113. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: Update 2003. *Heart* 2003; 89:18-23.
114. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, Fortini M, Scarcia S, Bonsante E, Pitscheider W, Vaccari M. Left ventricular remodelling and systolic and diastolic function in young adults with β thalassaemia major: A Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart* 2003; 89:762-66.
115. Vogela M, Andersonb LJ, Holdena S, Deanfielda JE, Pennellb DJ, Walkera JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *European Heart Journal* 2003; 24:113–19.
116. Groban L, Dolinski SY. Transesophageal Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function. *Chest* 2005; 128:3652-63.
117. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:990-1003.
118. Gibson DG, Francis DP. Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart* 2003; 89:231-38.
119. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:604-12.

120. Wamboldt RB, Henning SL, English DR, Bondy GP, Allard MF. Regression of cardiac hypertrophy normalizes glucose metabolism and left ventricular function during reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:939-48.
121. Yoshimura M, Mizuno Y, Nakayama M, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112:716–20.
122. Rocca BL, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follath F. Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138:654-62
123. Rocca LA, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Follath F. Plasma Levels of Enalaprilat in Chronic Therapy of Heart Failure: Relationship to Adverse Events. *JPET* 1999; 289:565-71.
124. Tang WHW, Vagelos RH, Yee YG, Benedict CR, Willson K, Liss CL, LaBelle P. Neurohormonal and Clinical Responses to High-Versus Low-Dose Enalapril Therapy in Chronic Heart Failure. *JACC* 2002; 39:70-78.
125. Kasama S, Toyama T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M. Comparative effects of valsartan and enalapril on cardiac sympathetic nerve activity and plasma brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92:625-30.
126. Lau KC, Li AMC, Hui PW et al. Left ventricular function in β -thalassemia major. *Arch Dis Child* 1989; 64:1046-51.
127. Hofibfand AV. Diagnosing myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2140-41.
128. Brili SV, Tzounou AI, Castelanos SS et al. The effect of iron overload in the hearts of patients with beta-thalassemia. *Clin Cardiol* 1997; 20:541-46.
129. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood*, 2004; 103:1934-36.
130. Mavrogeni SI, Gotis ED, Markussis V et al. T2 relaxation time study of iron overload in β -thalassemia. *MAGMA* 1998; 6:7-12.

131. Anderson LJ, Holden S, Davis B et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2171-79.
132. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-78.
133. Goetze JP. Pro-BNP-derived peptides in cardiac disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64:497-510.
134. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11:76-80.
135. Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Zeitschrift für Kardiologie* 2005; 94:399-404.
136. Bettencourt P, Januzzi LJ. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide testing for inpatient monitoring and treatment guidance of acute destabilized heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 100:67-71.
137. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110:1-6.
138. Pruszczyk P. N-terminal pro-Brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11:65-69.
139. Balion CM, McKelvie RS, Reichert S, Santaguida P, Booker L, Worster A, Raina P, McQueen MJ, Hill S. Monitoring the response to pharmacologic therapy in patients with stable chronic heart failure: Is BNP or NT-proBNP a useful assessment tool? *Clinical Biochemistry* 2008; 41:266-76.
140. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *The American Journal of Cardiology* 2005; 15:474-78.
141. Akpinar O, Acartürk E, Kanadası M, Unsal C, Baslamisli F. Tissue doppler imaging and NT-proBNP levels show the early impairment of ventricular

function in patients with beta-thalassaemia major. *Acta Cardiol* 2007; 62:225-31.

- 142.** Gundugdu F, Bozkurt E, Kiziltunc A, Sevimli S, Arslan S, Gurlertop Y, Senocak H. The effect of beta-blocker (carvedilol) therapy on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and echocardiographic findings in patients with congestive heart failure. 2007; 24: 113-17.