



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

**TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA KARDİYAK  
ETKİLENMENİN GÖSTERİLMESİNDE  
COPEPTİN'İN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mesut SAKA**

**Antalya, 2016**



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

**TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA KARDİYAK  
ETKİLENMENİN GÖSTERİLMESİNDE  
COPEPTİN'İN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mesut SAKA**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Alphan KÜPESİZ**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2016**

*Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.  
(Proje No: TTU-2015-917)*

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin son anlarına yaklaşmış bulunmaktayım. Bu meşakkatli yolda her bir zerremde emeği geçen, adeta bir hamur gibi beni yoğurup bana şekil veren, hekimlik sanatını kimi zaman anne, baba gibi kimi zaman da abi, abla gibi sabırla bana öğreten, önlerinde saygıyla eğildiğim ve ilelebet de saygılı olup örnek alacağım çok değerleri hocalarımın teker teker teşekkür ediyorum. Sayın hocalarım, Sizler; benim sadece hekim olmama değil, ufku geniş, yenilikçi, akılcı ve en önemlisi de hümanist bir kişi olmama vesile oldunuz. Üzerimdeki emeklerinizi hayatım boyunca boşa çıkarmamak için azami gayret göstereceğim.

Bu tezin oluşumunda bilimsel çalışmanın gereklerini öğreterek beni yönlendiren, bilgi ve tecrübelerinden yararlanırken benden hoşgörü ve sabrını esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. O. Alphan KÜPESİZ'e ve Anabilim Dalı Başkanlığı görevini de eş zamanlı yürüten değerli hocam Prof. Dr. Fırat KARDELEN'e,

Benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Abdullah KOCABAŞ'a, Prof. Dr. Saadet GÜMÜŞLÜ'ye, Uzm. Dr. Necmettin KORUCUK'a, Uzm. Dr. Zehra Diyar TAMBURACI'ya, Uzm. Biyolog Zeynep ÖZTÜRK'e, Biyolog Günel TALİBOVA'ya ve Araştırma Görevlisi Başak OĞUZ YOLCULAR'a,

Eğitim sürecinde aynı ortamlarda bulunup ortak işler yürüttüğümüz uzman abi ve ablalarımın, asistan, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Ortak kaderi paylaştığımız eş kıdemlilerim Dr. Mehmet Emin AVLANMIŞ ve Dr. Ümmüşen Kaya AKÇA'ya,

Beni bugünlere getiren anne babama, bizden desteklerini esirgemeyen kayınvalidem ve kayınpederime, doğumuyla ailemize ışık saçan kızım Zeynep Alya'ya ve benden hiçbir zaman sabrını esirgemeyen sevgili eşim, hayat arkadaşım Selma'ya,

*Teşekkür ederim...*

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>vii</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Talasemi Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Hemoglobinin Embriyonel Gelişimi	3
2.3. Talasemiler	5
2.3.1. Alfa talasemi	5
2.3.2. Beta talasemi	5
2.3.2.1. Beta talasemi majör	6
2.4. Kardiyak Etkilenmenin Değerlendirilmesi	11
2.4.1. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme	11
2.4.2. Kardiyak belirteçler	12
2.4.3. Ekokardiyografi	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
3.1. Olgular ve Örneklerin Alınması	31
3.2. Hasta Grupları	31
3.3. Kontrol Grubu	32
3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	32
3.5. İzinler	32
3.6. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	32
3.6.1. Hemogram, CK-MB, Ultrasensitif Troponin I ve nt-proBNP	32
3.6.2. Nt-proANP	33
3.6.3. Copeptin	33
3.7. Elektrokardiyografik Değerlendirme	33
3.8. Ekokardiyografik Değerlendirme	33
3.9. Metod	38
<b>4. BULGULAR</b>	<b>39</b>
4.1. Korelasyonlar	50

<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>55</b>
5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Dağılımı	57
5.2. Konvansiyonel Eko Parametrelerinin Değerlendirilmesi	57
5.3. Doku Doppler Eko Parametrelerinin Değerlendirilmesi	59
5.3.1. Doku doppler E', A' ve S dalgaları	60
5.3.2. Mitral E/E' ve triküspit E/E'	62
5.3.3. Miyokardiyal performans indeksi	63
5.4. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	65
5.5. Korelasyonlar	66
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>68</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>73</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>75</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>77</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>A'</b>	PWDD'de Geç Diastolik Miyokardiyal Hızı
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>AMI</b>	Akut Miyokart İnfarktüs
<b>ANP</b>	Atrial Natriüretik Peptit
<b>Ao</b>	Aort
<b>AVP</b>	Arjinin Vasopressin
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BNP</b>	Brain Natriüretik Peptit
<b>CK</b>	Kreatin Kinaz
<b>CK-MB</b>	Kreatin Kinaz MB
<b>CRH</b>	Kortikotropin Releasing Hormon
<b>DD EKO</b>	Doku Doppler Ekokardiyografi
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DZ</b>	Deselerasyon Zamanı
<b>E'</b>	PWDD'de Erken Diastolik Miyokardiyal Hızı
<b>EDTA</b>	Ethylenediamine Tetraacetic Acid
<b>EF</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
<b>ET</b>	Ejeksiyon Zamanı
<b>HHA</b>	Hipotalamo-Hipofizier Aks
<b>HRP</b>	Horseradish Peroxidase
<b>IVCT</b>	İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı
<b>IVRT</b>	İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
<b>IVSB</b>	PWDD'de İnterventriküler Septum Bazal
<b>IVSO</b>	PWDD'de İnterventriküler Septum Orta
<b>LV, Sol V</b>	Sol Ventrikül
<b>LVL</b>	PWDD'de Sol Ventrikül Lateral
<b>MA</b>	PW Dopplerde Mitral A dalgası
<b>Max</b>	Maksimum
<b>ME</b>	PW Dopplerde Mitral E dalgası
<b>mg</b>	Miligram
<b>Min</b>	Minimum
<b>ML</b>	PWDD'de Mitral Lateral

<b>MM</b>	PWDD'de Mitral Medial
<b>MPI</b>	Miyokardiyal Performans İndeksi
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>msn</b>	Milisaniye
<b>NF-2</b>	Nörofizin-2
<b>nt-proANP</b>	n-terminal proANP
<b>nt-proBNP</b>	n-terminal proBNP
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>PAB</b>	Pulmoner Arter Basıncı
<b>PHT</b>	Pulmoner Hipertansiyon
<b>proANP</b>	Pro Atrial Natriüretik Peptit
<b>ProBNP</b>	Pro Brain Natriüretik Peptit
<b>PVD</b>	Pulmoner Vasküler Direnç
<b>PW</b>	Pulsed Wave
<b>PWDD</b>	Pulsed Wave Doku Doppler
<b>RV, Sağ V</b>	Sağ Ventrikül
<b>RVL</b>	PWDD'de Sağ Ventrikül Lateral
<b>S</b>	PWDD'de Miyokardın Sistolik Hızı
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b><math>\beta</math>-TM</b>	Beta Talasemi Major
<b>St EKO</b>	Standart (Konvansiyonel) Ekokardiyografi
<b>T2*</b>	T2 Star
<b>TA</b>	PW Dopplerde Triküspit A Dalgası
<b>TAPSE</b>	Triküspit Anülüs Düzleminin Sistolik Hareketi
<b>TE</b>	PW Dopplerde Triküspit E Dalgası
<b>TL</b>	PWDD'de Triküspit Lateral
<b>TM</b>	PWDD'de Triküspit Medial
<b>us-TrI</b>	Ultrasensitif Troponin I
<b><math>\alpha_2\gamma_2</math></b>	HbF
<b><math>\alpha_2\beta_2</math></b>	HbA <sub>1</sub>
<b><math>\alpha_2\delta_2</math></b>	HbA <sub>2</sub>
<b><math>\alpha_2\varepsilon_2</math></b>	Gower-2
<b><math>\zeta_2\gamma_2</math></b>	Portland
<b><math>\zeta_2\varepsilon_2</math></b>	Gower-1

## TABLOLAR DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
4.1. Olguların yaş, boy, kilo, BKİ verileri	39
4.2. St EKO parametrelerinin gruplara göre dağılımı	40
4.3. DD EKO görüntülerinden mitral medial ölçümleri	41
4.4. DD EKO görüntülerinden mitral lateral ölçümleri	42
4.5. DD EKO görüntülerinden sol V lateral ölçümleri	43
4.6. DD EKO görüntülerinden interventriküler septum bazal ölçümleri	44
4.7. DD EKO görüntülerinden interventriküler septum orta ölçümleri	45
4.8. DD EKO görüntülerinden sağ V lateral ölçümleri	46
4.9. DD EKO görüntülerinden triküspit lateral ölçümleri	47
4.10. DD EKO görüntülerinden triküspit medial ve TAPSE ölçümleri	48
4.11. Hemogram, nt-proBNP, CK-MB, nt-proANP ve copeptinin ölçümlerinin gruplara göre dağılımı	49
4.12. Hasta grubunun (Grup 1 + Grup 2) DD EKO parametrelerinin MR sonuçları ile anlamlı (anlamlı olmayanlar tabloya alınmamıştır) korele olanlarının değerleri	50
4.13. Hasta grubunun (Grup 1 + Grup 2) biyokimyasal belirteç sonuçlarının MR sonuçları ile korelasyonu	52
4.14. Tüm gruplarda (Hasta + Kontrol) değerlendirilebilen biyokimyasal belirteçlerin birbirleri ile olan korelasyonu	52
4.15. Sadece Grup 1’de yer alan hastaların DD EKO parametrelerinin MR sonuçları ile anlamlı (anlamlı olmayanlar tabloya alınmamıştır) korele olanlarının değerleri	53
4.16. Grup 1’de yer alan hastaların biyokimyasal belirteç sonuçlarının MR sonuçları ile korelasyonu	54
4.17. Sadece Grup 1’de yer alan hastaların biyokimyasal belirteç sonuçlarının birbirleri ile olan korelasyonu	54



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hemoglobinin embriyonel gelişimi	4
2.2. Hemoglobinin yapısı	6
2.3. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları, superoksit radikallerinin oluşumu	10
2.4. Kardiyak demir birikiminin T2* MRG ile görüntülenmesine bir örnek	12
2.5. pre-proANP'ten, nt-proANP ve ANP oluşumu	14
2.6. proBNP'ten, nt-proBNP ve BNP oluşumu	14
2.7. Copeptinin hipotalamo-hipofizier (HPA) aksta sentezi ve salınımı	16
2.8. AVP-NF2-Copeptinden oluşan, sinyal peptiti içeren kompleks	16
2.9. Soldaki PW dopplerde normal transmitral diastolik fonksiyon parametrelerinin şematik görüntüsü, sağdaki PW dopplerde normal transmitral dalgaları	24
2.10. PW dopplerde transmitral diastolik disfonksiyon evrelerinin şematik görünümü	24
2.11. PW dopplerde ve PWDD'de diastolik disfonksiyon evreleri	24
2.12. Miyokardiyal performans indeksi hesaplanması	27
3.1. St EKO ile Aort (Ao) ve sol atrium (LA) çapı hesaplama	34
3.2. Sol V'ün kalbin parasternal uzun eksen pozisyonunda sistolik fonksiyonunun St EKO ile değerlendirilmesi	34
3.3. PW doppler ile transmitral E ve A dalgaları	35
3.4. DD EKO yöntemi ile kayıtları alınan bölgeler temsili	36
3.5. Örnek bir DD EKO görüntü alma ve IVS bazal segmentte MPI hesaplama	37
3.6. Örnek bir TAPSE ölçümü	37

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Beta talasemi major ( $\beta$ -TM) hastalarının yaşam kalitesi ve yaşam süresi düzenli kan transfüzyonları ve şelasyon tedavileri ile giderek artmasına rağmen kalp yetmezliği ve disritmiler bu hastalarda halen morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. Miyokardiyal demir birikimi olan ve yeterli transfüzyon yapılamayan hastalardaki doku hipoksisi bu hastalarda kalp komplikasyonlarına yol açmaktadır. Klinik bulgu verdikten sonra ise kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler olduğu için hastalar kısa sürede kaybedilmektedir. Bu nedenle kalp fonksiyonlarındaki bozuklukların önceden belirlenmesi önemlidir. Serum ferritin düzeyi klinisyenler tarafından uzun yıllardır demir yükü ve şelasyon etkinliğini değerlendirmede kullanılıyor olmasına rağmen, düzeyi düşük olan hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin gelişmesi ve ani ölümlerin görülmesi tek başına ferritin ölçümünün kardiyomiyopatiyi öngöremeyeceği sonucunu doğurmuştur. Bu amaçla son yıllarda özellikle kardiyak demir yükünü değerlendirmek için yeni teknikler geliştirilmiştir. Kardiyak T2 star (T2\*) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bu yöntemlerden biridir ve miyokardiyal demir birikimini ölçen hızlı ve noninvaziv bir yöntemdir. Kalpteki demiri göstermede altın standart kabul edilen T2\* MRG uygulamasının tüm sağlık kuruluşlarında bulunmaması ve bulunan yerlerde ise sınırlı kullanımı MRG çekimlerinin randevulu sistemle yapılması, yazılım programından kaynaklanan sıkıntılar, hastaların MRG çekirme korkusu hastaların klinik takiplerinde çalışılması kolay, güvenilir yeni kardiyak belirteçlerin kullanılmasının uygun olacağını düşündürmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, copeptinin kalp yetmezliğini gösteren önemli bir biyokimyasal belirteç olduğu gösterilmiştir. Copeptin, arjinin vasopressinin (AVP) bir prekürsör peptidi olup yapıca AVP'den daha karardır. Bu sayede, serum ve plazmada kolayca ölçülüp hassas sonuçlar elde edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda pro brain natriüretik peptitin (ProBNP),  $\beta$ -TM hastalarında diastolik sol ventriküler (sol V) disfonksiyonunu erken dönemde gösteren bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise kalp yetmezliği olan hastalarda copeptin düzeylerinin belirgin olarak arttığı, brain natriüretik peptit'e (BNP) ve n-terminal proBNP (nt-proBNP)'e karşı üstünlüğü

gösterilmiş ve mortaliteyi tahmin eden en güçlü belirteç olduğu belirtilmiştir. ProBNP gibi bir natriüretik hormon olan pro atrial natriüretik peptit (proANP) de son yıllarda kalp yetmezliğini göstermede kullanılan bir belirteçtir. Yapılan bu çalışmalar göz önüne alındığında  $\beta$ -TM hastalarında kalp yetmezliği tanısında copeptin düzeylerinin ölçülmesi umut vaat etmektedir. Literatür taramalarında  $\beta$ -TM hastalarında copeptin düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bu çalışmada  $\beta$ -TM hastalarında, son zamanlarda kalp yetmezliğinin düzeyini göstermede önemli bir belirteç olarak kabul edilen copeptinin düzeyini ölçerek kardiyak etkilenmenin bir göstergesi olup olmayacağını ve kardiyak demir birikimi ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya üniversitemiz pediatrik hematoloji-onkoloji bilim dalı tarafından takip edilen 10 yaş ve üzeri gönüllü  $\beta$ -TM hastaları dahil edildi. Hastalar T2\* MRG sonuçlarına göre 20'nin altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hastaların kan örnekleri kontrol için başvurduklarında alındı. Kontrol grubu aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı gönüllülerden seçildi. Olguların boy, ağırlık, kan basıncı ölçümleri ile, sigara, alkol kullanımı, kullandıkları ilaçların listesi, talasemiye sekonder hastalıklarının olup olmadığı sorgulanıp kayıt altına alındı. Bu çalışmada  $\beta$ -TM hastalarında ve kontrol grubunda copeptin, n-terminal proANP (nt-proANP), nt-proBNP, hemogram, ultrasensitif troponin I (us-TrI) ve kreatin kinaz MB (CK-MB) çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel (Standart, St) ve doku doppler ekokardiyografi (DD EKO) ve elektrokardiyografileri (EKG) çekilip değerlendirildi. Çıkan sonuçlar hastaların en yakın tarihli çekilmiş olan T2\* kardiyak MRG sonuçları ile iki gruba bölünerek (T2\* MRG 20'nin altı ve üstü) karşılaştırıldı.

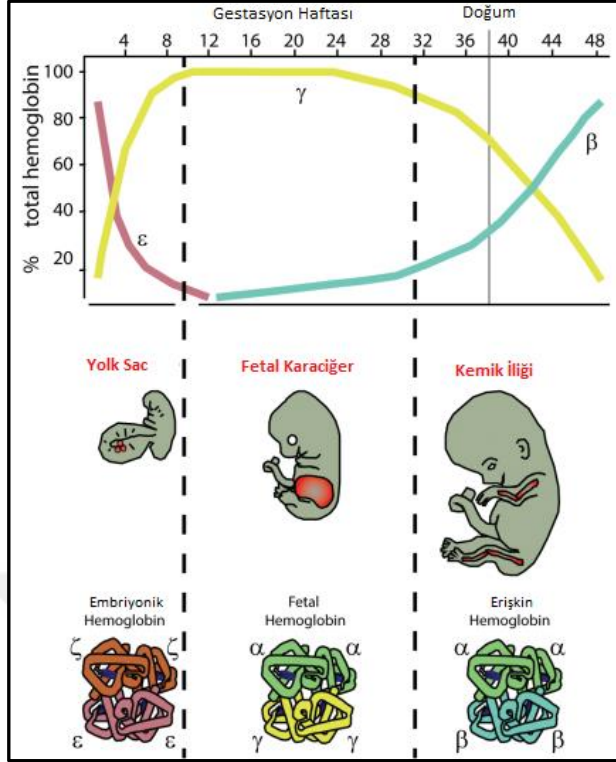
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Talasemi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Talasemi, 'thalas=deniz' ve 'emia=kan' birleşiminden oluşmuş geniş bir klinik yelpazede kendini gösteren bir grup genetik kan hastalığının ortak adıdır. Cooley's anemisi olarak da bilinir ve Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde daha sık görülmesi nedeni ile talasemi (Akdeniz anemisi) ismi verilmiştir. Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerin yanı sıra Hindistan, Güneydoğu Asya ve Malezya kuşağında da sık görülür [1]. İnsanlarda en sık görülen tek gen hastalığı olup dünya genelinde ortalama %5 taşıyıcı vardır [2]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun verilerine göre ise Muğla, Antalya ve Hatay, Türkiye sınırları içinde talasemi hasta sayılarına göre yoğun olan bölgeler olarak bulunmuş ve yine bu bölgelerde devlet programları oluşturulmaya başlanmıştır [3].

### 2.2. Hemoglobinin Embriyonel Gelişimi

Eritrositler, dokuların oksijen ihtiyacını karşılamak için sitozollerinde hemoglobin (Şekil 2.1) diye isimlendirilen kompleks protein yapıda moleküller taşır. Fetal dönemde, ilk olarak görülmeye başlayan (Şekil 2.1) Gower-1 ( $\zeta_2\epsilon_2$ ), Gower-2 ( $\alpha_2\epsilon_2$ ) ve Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ) olarak isimlendirilen hemoglobin yapıları bulunmaktadır. Fetal dönemin 9. haftasında HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) üretilmeye başlar ve doğumdan sonraki süreçte HbF hızla azalmaya başlar, post-natal 1. yılda ise HbF oranı %2'ye geriler. HbA<sub>1</sub> ( $\alpha_2\beta_2$ ) ise intrauterin 1. ayda görülmeye başlar, doğumda %30 oranında bulunur ve 6. aydan sonra %95 oranında bulunarak baskın hale geçer. HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) ise doğumdan hemen sonra görülmeye başlar hayat boyu %2-3'lerde seyredir. Normal bir erişkin insanda dolaşımında %95'in üstünde HbA<sub>1</sub>, %2-3 HbA<sub>2</sub> ve %1'in altında HbF yapısında hemoglobinler bulunur [4].



**Şekil 2.1.** Hemoglobinin embriyonel gelişimi [5].

Hemoglobin, miktar olarak erişkin erkeklerde 14-18 gr/dL, erişkin kadınlarda ise 12-16 gr/dL arasındadır. Çocuklarda yaşa göre değişmekle birlikte kabaca 6 yaşından büyük çocuklarda 11 gr/dL üzerinde olmalıdır. Dolaşımdaki eritrositlerin ortalama ömrü 120 gündür. Normal süreçte erişkin hemoglobini (Şekil 2.2) olan HbA<sub>1</sub> oluşumu için 2 alfa ve 2 beta globin subunitlerine ihtiyaç vardır. Talasemiler; demir eksikliği anemisi gibi hipokrom (düşük MCH), mikrositer (düşük MCV) anemi sebebidir. Bu nedenle, endemik ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada hipokrom mikrositer anemi nedenleri arasında düşünülmelidir [6].

Hasarlı kodlanan zincirlere göre talasemiler isimlendirilir (alfa, beta). Moleküler heterojenitesi fazla olması nedeni ile bilhassa ülkemizde 30'un üzerinde mutasyon tanımlanmış olup; bu heterojenite hastalığa karşı önlem alma stratejilerini ve bu konudaki çalışmalarını zorlaştırmaktadır [7].

## **2.3. Talasemiler**

### **2.3.1. Alfa talasemi**

Alfa zinciri 16. kromozomun (Şekil 2.2) kısa kolunda kodlanır [8]. Anneden ve babadan ikişer alel geçer. aa/a- gibi allellerin birinde sorun (çoğunlukla delesyon mutasyonları) varsa çoğu zaman kişi semptomatik olmaz ancak ileri tetkik edilirse saptanabilir, bu durum sessiz taşıyıcılık olarak adlandırılır. Sessiz taşıyıcı birey, eğer alfa talasemi taşıyıcı birinden çocuk sahibi olursa hastalıklı bireyler doğabilir. Toplumsal bilinci oturtmak, talasemi hastalığının eradikasyonunu sağlamak ve olası klinikopatolojik durumları engellemek için ebeveyn adaylarına prenatal danışmanlık verilmelidir. Diğer bir varyasyon tipi de a-/a- veya aa/-- olup, talasemi taşıyıcılığı olarak adlandırılır ve bu grup hastada orta derecede anemi beklenir. a/-- gibi üç genin de eksik olması durumunda Hemoglobin H hastalığı oluşup orta veya ağır anemi kliniği beklenir ve hatta hastaların bir kısmı derin anemiler nedeni ile transfüzyon bağımlıdır. Dört zincir de üretilemezse (--/--) Hemoglobin Barts gelişir, bu durum ise yaşamla bağdaşmaz [9]. Genellikle hidrops ile sonlanır [10]. Görüldüğü üzere alfa talasemilerde, etkilenen alfa globin zincir sayısı arttıkça anemi derinleşir, klinik ağırlaşır ve hatta tüm zincirler etkilenirse de hayatla bağdaşmaz [11].

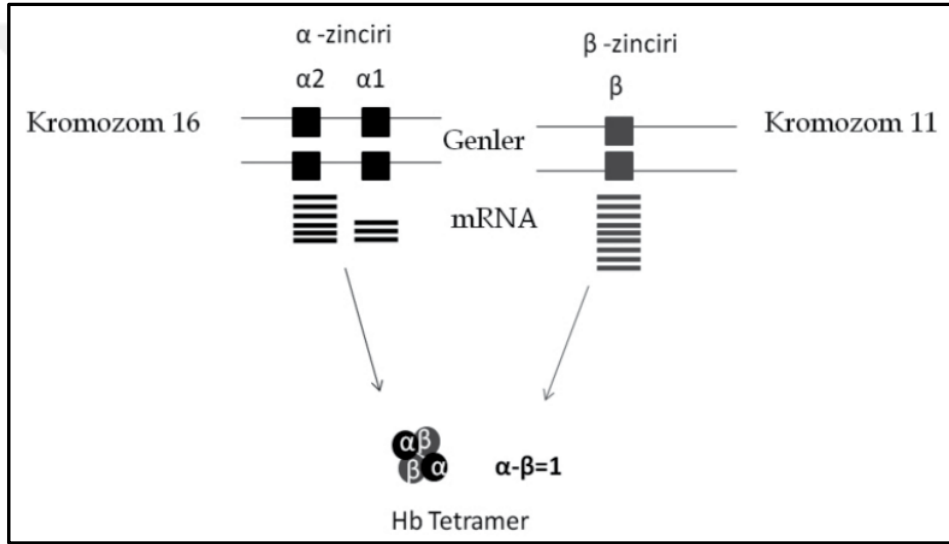
Alfa globin zincirlerinde 500'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Fiziopatogenezi olarak alfa talasemilerde, beta zincir üretimi görece daha fazladır. Bu beta zincirler tetramer yaparak hem ile birleşir ve HbH'ı oluşturur. Bu da tanıda kullanılan elektroforezde H bandı olarak karşımıza çıkar.

### **2.3.2. Beta talasemi**

Hemoglobin yapısında bulunan beta globin zincirinin sentez kusuru sonucu ise beta talasemi gelişir. Beta globini kodlayan gen 11. kromozomun (Şekil 2.2) kısa kolunda yer alır [12]. Bu hastalıkta miktarı az olan veya yapıca kusurlu olan beta subunitleri nedeni ile alfa subunitleri kendi aralarında bağ kurarak insoluble alfa globin agregatlarını oluşturur. Non-fonksiyonel bu protein agregatları oksijen transportunu verimli yapamaz ve zaten ömürleri kısa olan eritrositler hemolize uğrayıp anemi gelişimine sebep olur. Hastalardaki bu anemiye kompanse etmek için artmış eritropoetik aktiviteye rağmen, eritropoetik öncüllerdeki kayıp sonucu

hemoglobin sentezi ileri derecede azalmıştır, bu durum ‘inefektif eritropoez’ olarak adlandırılır [13, 14]. İnefektif eritropoezin yanında bu yapısal bozukluk nedeni ile eritrositler, başta dalak ve karaciğer olmak üzere ekstrameduller hemolize uğrar. Kronik hemolitik anemi ile sonuçlanan bu durum hastalığın şiddetini belirler.

Alfa talasemilerde, etkilenen alfa globin zincir sayısının artmasının kliniği ağırlaştırmasının aksine, beta talasemilerde etkilenen gen sayısı ile hastalığın şiddeti korele değildir [11]. Beta talasemiler; taşıyıcı, intermedia ve major olmak üzere üç farklı klinikte seyreder.



**Şekil 2.2.** Hemoglobinin yapısı [15].

### 2.3.2.1. Beta talasemi major

#### 1) Genetiği

Beta talasemilerin en ağır klinikle gideni  $\beta$ -TM'dür. Beta talasemi major hastalarında, beta globin sentezinden sorumlu gende genellikle nokta mutasyonu şeklinde olan homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlar beklenir [11]. Ülkemizde en sık rastlanan mutasyon IVS-I-110 mutasyonudur [16]. Tüm mutasyonlar hastalığın şiddetini artırmazlar. Örneğin, bazı mutasyonlar  $\gamma$  zincir sentezleme kapasitesini değiştirebilirler. Eğer artırma yönünde bu değişim olursa hastalarda HbF yapımı artıp hastaların anemisi dolayısıyla da klinikleri hafifleyebilir [17, 18].

## 2) Kliniği

Beta talasemi major hastalarında klinik bulgular doğum sonrası altıncı ayda çıkmaya başlar. Hematolojik bulgular ise en erken altıncı haftada görülmeye başlar. Hastaya prenatal tanı konamamışsa hasta soluk, taşikardik, hafif sarılık ve karında şişlik (hepatosplenomegali) kliniği ile başvurabilir. Yenidoğan döneminde HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) yapısında bulunan hemoglobinin fizyolojik süreçte doğumu takip eden aylar içinde erişkin hemoglobini olan HbA1( $\alpha_2\beta_2$ )'e doğru yerini bırakamaması sonucu anemi derinleşir. Periferik kan yaymasında mikrositoz, hipokromi, normoblastlar, gözyaşı hücreleri, bazofilik noktalanmalar ve target hücreleri görülür. Hastaların laboratuvar bulguları diğer hipokrom-mikrositer anemiler gibi olup çoğunlukla anemisi daha derin saptanır. Ancak, serum demiri artmış, transferrin saturasyonu %80'in üzerinde ve ferritin de yüksek saptanabilir [19]. Derin anemi sonrasında bu hastalar yaşamları boyunca tekrarlayan transfüzyonlara ihtiyaç duyarlar [14]. Bunun asıl amacı inefektif eritropoezi engellemektir [20]. Önerilen şey ise hemoglobin değeri 9-10 gr/dL'ye düşünce hemoglobini 3-4 birim yükseltecek kadar transfüzyon yapmaktır [21]. Bu da, hastalara 2-3 haftada bir transfüzyon yapılması anlamına gelmektedir.

## 3) Demir birikimi ve organ hasarı

Demir, insan bedeni için esansiyel olup, pek çok metabolik yolakta görev alır. Erişkin bir insanda ortalama 4,5 gram demir bulunur ve bunun yarısından fazlası hemoglobin içinde yer alır. Demir metabolizması vücutta sıkı denetlenip günlük alımı-atımı sınırlı tutulur, bu değer de 1-4 mg civarındadır. Atımında kadınlarda fizyolojik olarak mens siklüsü bilinmekle birlikte, erkeklerde belirli bir fizyolojik atım yolu bulunmamaktadır.

Beta talasemi major hastalarının takibinde semptomların ortaya çıkmasını engellemek için temel tedavi aralıklı kan transfüzyonlarıdır. Tekrarlayan bu transfüzyonlar beklenen yaşam süresini uzatsa da ciddi bir komplikasyon olan demir birikimini de beraberinde getirmektedir.

Transfüzyon öncesi dönemde çocukların %80'i kalp yetmezliği, büyüme gelişme geriliği, enfeksiyonlar gibi nedenler ile beş yaşına kadar kaybedilirdi [22]. Transfüzyon sonrası, şelasyon tedavisi öncesi dönemde ise hastalar ikinci



dekatlarında kaybedilmekteydi. Sebebi ise; tekrarlayıcı transfüzyonlar nedeni ile fazla demirin, karaciğerin demir depolarının kat kat üstüne çıkıp karaciğer, kalp ve tüm endokrin organlarda birikmeye başlaması ve biriktiği organın fonksiyonunu bozması olarak bildirilmiştir [23].

Fazla demirin karaciğerdeki toksik etkileri geçici bir hepatit tablosundan, siroza ve hatta hepatosellüler kansere dek ilerleyici patolojik durumlara neden olabilir [24]. Karaciğerin depo edebileceğinden fazla miktarda alınan demir, önce Kupfer hücreleri tarafından absorbe edilir, bu hücreler yetersiz kalınca devreye hepatositler girer. Sonraki süreçte depo fazlası bu demir, hücreler için oksidatif stres oluşturur [23] ve fibrozis zemininde siroz gelişimine neden olabilir. Tüm bu stresin üstüne kan transfüzyonları ile bulaşabilen viral hepatitler de tabloya eklenirse bu süreç hızlanabilir. Öte yandan, safra kesesinde de hemolize sekonder oluşabilen bilirubin taşları (kalsifiye de olabilir) görülebilir [25].

Tüm bu sorunların yanı sıra dalakta da eritrositlerin yıkımı ve yıkımı takiben ekstrameduller hematopoezin varlığı masif splenomegaliye neden olur. Bu da hipersplenizm ile sonuçlanmaktadır. Hipersplenizm ise aneminin şiddetini arttırmasına ek olarak trombositopeniye de neden olabilir. Bu kısır döngü çoğu zaman ancak splenektomi ile kırılabilir. Splenektomi yapılsa bile, hipersplenizm sonrasında fonksiyonlarını yitiren dalakta fonksiyonel aspleni gelişir ve bu durum hastayı bağışıklığı baskılanmış duruma sokar. Bu nedenle, özellikle kapsüllü bakteriler için aşılardan ve profilaktik antibiyotikler önerilmelidir [26].

Kronik demir birikiminin bir etkisi de endokrin organlar üzerine olmaktadır [27]. Çalışmalarda talasemi hastalarına hipogonadizm (%40-55), büyüme geriliği (%33), diyabet (%6-13), hipotiroidi (%10-11) gibi endokrin kökenli problemlerle ilişkili hastalıkların eşlik ettiği görülmüştür [27, 28].

Hastalık sürecinde yassı kemik iliklerinde hematopoez indüklenir bu nedenle başta, yüz olmak üzere osteoporoza yatkın dismorfik kemik gelişimi olur, tipik talasemi yüzü oturmaya başlar [29]. Talasemide gelişen osteopeni etyopatogenezinde birçok neden suçlanmıştır. Bunlardan bazıları; vitamin D ilişkili sebepler [30], çinko eksikliği [31], sekonder hipogonadizm ve puberte gecikmesi [32], demirin kemiğe direkt toksik etkisi [33] veya osteoklastik aktiviteyi arttırması [34], şelatörlerin direkt etkileri olarak sayılabilir [35].

#### 4) Demirin kardiyak toksik etkisi

Serbest demirin kardiyovasküler toksik etkisi ise hiç şüphesiz bu hasta grubunun prognozunun en önemli belirleyicisidir [36]. Demir birikimine bağlı kardiyak patolojiler şelasyon tedavilerine rağmen bu hasta grubunda halen ortalama %70'inin ölüm sebebidir [37, 38].

Demirin kardiyak toksisitesi, serbest demir varlığında gerçekleşen Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları (Şekil 2.3) sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri ile ilişkilidir. Demir birikimi olduğunda transferrin tamamen dolar ve serbest demir dolaşıma geçer ve  $Fe^{+2}$  formunda kalsiyum kanallarından kardiyomiyositlere girer. Kardiyomiyositler içindeki demir; ferritin, hemosiderin ve labil demir olarak 3 formda bulunur. Serbest demir reaktif oksijen türlerinin oluşumuna, hücre yapısında peroksidatif hasara ve kardiyomiyositlerin apoptozisine ve sonuç olarak kardiyak fonksiyon bozukluklarına neden olur [39]. Bu nedenle hastada; değişen düzeyde aritmiler, steril perikardit, kardiyomegali, sistolik veya diastolik fonksiyon bozuklukları ve kalp yetmezliği görülebilir [40-42]. Bu kardiyak patolojilerin sebebinde demir yükü sonrası gelişen volüm yükü, anemi ile tetiklenen yüksek kardiyak output, ventriküler hipertrofiler, proinflamatuvar sitokinler, nöro humoral aktivasyon ve daha tanımlanamamış birçok faktör yatabilmektedir [36]. Hatta, bazı genetik yatkınlıkların da kardiyak etkilenmenin hassasiyetini artırabileceğini destekleyen yayınlar da vardır [36, 43].

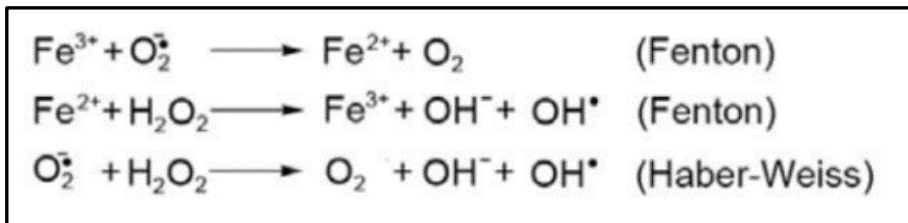
Beta talasemi major hastalarında kalp yetmezliği, ek risk faktörleri nedeni ile sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Kalp yetmezliği görülen olguların ortalama %80'inde sol V disfonksiyonu öncelikli olarak görülür [36]. Sol ventrikül disfonksiyonu gelişimi ile hastalarda genellikle pulmoner konjesyon bulguları (ortopne, dispne vs) ortaya çıkar.

Düzenli şelasyon öncesi dönemde kalp yetmezliğinin yanı sıra miyokardit/perikardit atakları da bu hasta grubunda oldukça sık görülüp, hastaların yarıya yakını yaşamlarında bir kez bu ataklardan geçirirdi. Bunu destekler nitelikte 1995 yılında 5 yıllık  $\beta$ -TM hastalarının takibinin yapıldığı bir çalışmada miyokardit/perikardit prevalansı %4,5 bulunmuştur [44]. Ataklarda en sık başvuru şikayeti göğüs ağrısı olup EKG değişiklikleri (T negatifliği, patolojik Q, ST elevasyonu, azalmış R dalga boyu) olması tanıya yardımcıdır.

Beta talasemi major hastalarında kardiyak etkilenmenin neticesinde pulmoner hipertansiyon (PHT) da gelişebilir. 2006'da yayınlanan bir çalışmada ise olguların %68'inde PHT olduğu gösterilmiştir [45]. Bu da artan mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Etyolojide ise demir birikiminin yanı sıra kronik doku hipoksisi, hiperkoagülabilité, splenektomi, ileri yaş ve kronik hemolizler de suçlanmaktadır [45-47].

Demir iyi bir iletken olup, özellikle kalp gibi kendine özgül ileti sistemi yoğun bulunan organlarda birikerek ileti bozukluklarına neden olabilir. Aynı zamanda da kalp kasının kontraksiyon yapabilme kapasitesini azaltır. İleti bozuklukları ve disritmiler,  $\beta$ -TM hastalarında tüm komplikasyonların %5'ini oluşturur [48]. Hayatı tehdit eden disritmilerin erken tanınması ve tedavisi bu hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken en önemli durumdur.

Kardiyak demir birikimini tahmin etmek için eski dönemlerden beri ferritin düzeyi kullanılmaktadır. Ancak, serum ferritini ile ne karaciğer demir yoğunluğu ve ne de kardiyak fonksiyonlar (ejeksiyon fraksiyonu) arasında anlamlı ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [49, 50]. Serum ferritini total vücut demirinin yaklaşık %1'ini yansıtır ve inflamasyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve vitamin C eksikliği gibi durumlarda düzeyi etkilenebilir [51]. Karaciğer demir birikiminin ise total vücut demirini yansıttığı ancak kardiyak demir birikimini yansıtmadığı sonucuna varılan çalışmalara da rastlanmıştır ve düşük karaciğer demir birikimi olan hastalarda yüksek kardiyak demir birikimi çıkabildiği de görülmüştür [52]. Başka bir çalışmada ise kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkana kadar, sol V sistolik fonksiyonlarının normal sınırlarda kalabildiği gösterilmiştir [53]. Bu nedenle kardiyak etkilenmenin değerlendirilmesi farklı yöntemlerle de yapılmaya çalışılmaktadır.



**Şekil 2.3.** Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları, superoksit radikallerinin oluşumu [54].

## 2.4. Kardiyak Etkilenmenin Değerlendirilmesi

### 2.4.1. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Serbest demir kalpte heterojen olarak birikir. Bölgesel demir yükünü belirlemede biyopsiler kullanılabilse de işlemin riskleri, tekrarlanabilirliği ve homojen tutulum olmamasının dezavantajı düşünüldüğünde pratikte kullanımı pek mümkün olmamaktadır. Son yıllarda artan görüntüleme yöntemleri ile kardiyak MRG sekanslarından T2\* kullanılarak kardiyak demir birikimi hakkında değerlendirme yapılabilmektedir [55, 56] (örnek; Şekil 2.4).

Homojen tutulum olmamasına karşın kalbin 12 farklı yerinden T2\* MRG'nün çekildiği bir çalışmada interventriküler septumdaki demirin ölçümünün total kardiyak demir birikimi yansıttığı görülmüştür [57]. Güncel yaklaşım ise interventriküler septum demir birikiminin ölçümüne dayanmaktadır. Kardiyak demir birikimini tahmin etmede tek başına ferritinin yetersiz olduğu bilinse de yine gösterilmiştir ki serum ferritin değeri ne kadar yüksekse T2\* MRG değeri o kadar düşük ölçülmektedir [58, 59]. Bu nedenle hasta takiplerinde ferritin düzeyinden tamamen vazgeçmek doğru değildir.

T2\* MRG'leri 20 ms'nin altında olanların sistolik ve diastolik disfonksiyon açısından riskli grupta yer aldığı, 10 ms'nin altında olanların ise daha aşikar risk altında olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [55, 60]. Kardiyak T2\* MRG ile miyokardiyal demirin ölçülmesi  $\beta$ -TM hastalarında demir şelasyon tedavisine verilen kardiyovasküler yanıtın değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir [20]. T2\* MRG'nün asemptomatik  $\beta$ -TM hastalarında da kardiyak riskleri belirlemede yüksek pozitif prediktif değeri olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [58, 61]. Ancak, T2\* MRG uygulamasının tüm sağlık kuruluşlarında bulunmaması ve bulunan yerlerde ise sınırlı kullanımı (MRG çekimlerinin randevulu sistemle yapılması, yazılım programından kaynaklanan sıkıntılar, hastaların MRG fobisi) hastaların klinik takiplerinde çalışılması kolay, güvenilir yeni kardiyak belirteçlerin kullanılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.



T2\* MRG 9 msn (birikim var)



T2\* MRG 24 msn (normal)

**Şekil 2.4.** Kardiyak demir birikiminin T2\* MRG ile görüntülenmesine bir örnek [62].

#### 2.4.2. Kardiyak belirteçler

Kardiyak belirteçlerden rutin tetkikler arasında en sık kullanılanları troponinler (troponin I ve troponin T), miyoglobin, CK-MB, Atrial natriüretik peptit varyantları (ANP, proANP, nt-proANP), ve Brain natriüretik peptit varyantları (BNP, proBNP, nt-proBNP)'dır.

##### 1) Troponinler

Kardiyak troponinler, aktin ile miyozin arasında kalsiyum ilişkili bağlantıyı kuran düzenleyici proteinlerdir [63]. Kalp kasının iskemisi durumunda zedelenen kardiomyositlerden troponinler kana karışır bu nedenle de daha çok akut miyokart infarktüsü (AMI) tanısında kullanılır. Troponin I, troponin T'ye göre kalbe daha özgüdür. Akut miyokart infarktüsünde hastanın kliniği ve EKG'sine ek olarak kullanılan altın standart biyokimyasal bir belirteçtir [64, 65]. Troponin T iskelet kası miyositlerinde de bulunur [66, 67].

Güncel kitlerle artık daha hassas plazma troponin değerlendirilmesi yapılabilmektedir (yüksek sensitif, ultrasensitif). Bunların da AMI tanısında hiç

şüphesiz anlamlı yeri bulunmaktadır [68, 69]. CK-MB'ye göre duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir [70, 71]. EKG ile birleştirildiklerinde bu oran daha da artmaktadır. AMI geçiren hastaların %80'inde troponin değerlerinde yükselme saptanır [72]. Ancak miyokardit, böbrek yetmezliği, kardiyak cerrahi gibi durumlarda da yükseklikleri saptanabilir bu da AMI'nde özgüllüğünü azaltır. Troponinler, AMI tanısı ve takibi dışında akut dekompanse kalp yetmezliği takibinde de kullanılabilir. Hastaların hastane yatış süreleri, ek komplikasyonları ve taburculuk sonrası mortaliteleri hakkında bilgi verebileceğini destekleyen yayınlar bulunmaktadır [73, 74].

## **2) Miyogloblin**

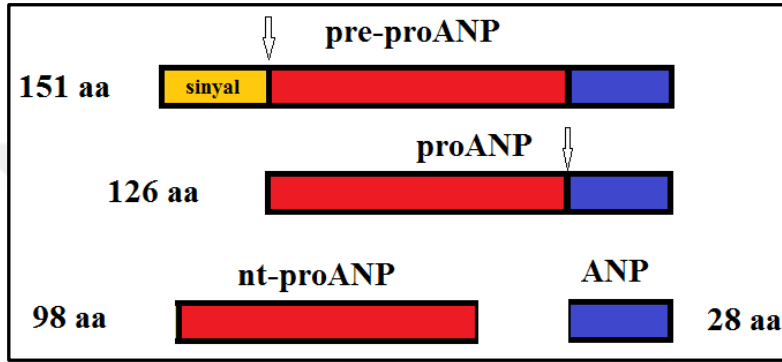
Miyogloblin, özellikle kas dokusu olmak üzere neredeyse tüm dokularda bulunan düşük molekül ağırlıklı, 'hem' yapısı içeren, dokunun tahrip olması ile ortama kolayca sızabilen bir maddedir. Bu molekülün de kalp hastalıkları içinde en çok kullanım bulduğu durum AMI'dür. AMI'nde göğüs ağrısı sonrası ilk yükselmeye başlayan belirteçlerden biridir [75]. Kardiyak hasarlanmaya duyarlı olsa da miyokarda özgüllüğü düşük olduğu için AMI'nde tek başlarına kullanılmaları uygun olmaz ve troponinlerle kombine edilmesi önerilir [76, 77]. Miyogloblin de, CK-MB gibi kasla ilintili patolojik durumlarda artabilir. Bunun en tipik örneği olarak; travma sonrası rabdomiyoliz, post-enfeksiyöz veya toksin ilişkili miyozit sayılabilir [78].

## **3) Kreatin kinaz MB**

Kreatin kinaz (CK); yani kreatin fosfokinaz; M ve B zincirlerini dimerler yapmış şekilde içeren (MM, MB, BB) izoenzimlerdir [79]. CK çeşitli dokularda bulunmasına rağmen MB formu kalbe çok daha özgüdür [80]. Her ne kadar iskelet kasında CK-MB oranı az ise de iskelet kasının total miktarının çok olması nedeni ile major travma, ağır egzersiz gibi durumlarda kanda CK-MB artışı görülebilir [81]. Troponin olmadığı dönemlerde AMI olgularında yol gösterici olarak bir dönem kullanılmıştır [63]. Troponinin çalışılabildiği durumlarda ise CK-MB'nin kullanımı çoğunlukla ek fayda sağlamamaktadır.

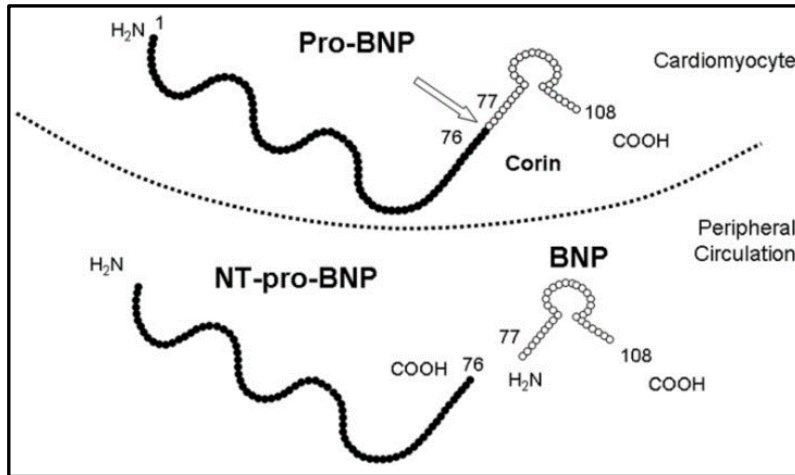
#### 4) Natriüretik peptitler

Atrial natriüretik peptit (ANP) olarak bilinen hormon atrium veya ventriküler volüm ekspansiyonun ve büyük ihtimal artmış duvar gerilimi ile atrium miyokardiyal hücrelerinden salınır [82]. Preprohormon olarak üretilir, sonrasında sinyal peptidini kaybeder ve proANP oluşur. Ardından nt-proANP ve ANP'e ayrışır (Şekil 2.5). Nt-proANP'in yarılanma ömrü ANP'e göre daha uzundur. Teknik olarak da çalışılması ANP'e göre daha kolaydır.



Şekil 2.5. pre-proANP'ten nt-proANP ve ANP oluşumu (aa = aminoasit sayısı).

Brain natriüretik peptit (BNP) ise ilk defa beyin dokusunda izole edildiği için bu adı almış olup esas üretim yeri kardiyak ventriküllerdir ve prohormon olarak üretilir (proBNP). Fizyolojik olarak daha kararlı hali olan nt-proBNP (n terminal)'e ve BNP'e ayrılır (Şekil 2.6.). Nt-proBNP yarı ömrü 120 dk iken BNP'in ki 22 dakikadır [83].



Şekil 2.6. proBNP'ten nt-proBNP ve BNP oluşumu [84].

Kalp yetmezliğinde artmış ventrikül gerilimi nedeni ile ANP ve BNP salınır [85]. Organizmaya temel etkileri natriürez (sodyum atılımı), diürez (sıvı atılımı) ve hipotansiyon yönündedir. Bir çalışmada da BNP üretimi engellenen farelerin ventriküler basınç yüklenmesi durumunda, bu farelerde kardiyak fibrozisin arttığı görülünce BNP'in kardiyak fibrozisi engelliyor olabileceği de sonucuna varılmıştır [86].

Brain natriüretik peptit ve nt-proBNP normal zamanda plazma düzeyleri benzerken özellikle sol V yetmezlik durumunda nt-proBNP'teki artış daha belirgindir. Plazma düzeyleri; böbrek yetmezliğinden, yaştan, cinsiyetten ve ağırlıktan etkilenir [87-89]. Birçok çalışmada nt-proBNP, akut ve kronik kalp yetmezliğinde prognozla korele bulunmuştur [90-93].

Beta talasemi major hastalarında yapılan bir çalışmada nt-proBNP ile demir yüklenmesi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmış olmasına rağmen diastolik disfonksiyon parametreleri ile ilişki saptanamamıştır [94]. Ancak, Kremastinos ve ark [95, 96] yaptığı çalışmalarda ise natriüretik peptitler ile diastolik disfonksiyon arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

Nt-proBNP ve BNP'in birbiri ile kıyaslandığı çalışmalardan birinde dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatırılmış 164 hastanın BNP ve nt-proBNP değerleri kıyaslanmış 90 günlük mortaliteyi belirlemede nt-proBNP'teki yükselmenin, BNP'e göre daha anlamlı olduğu bulunmuştur [97].

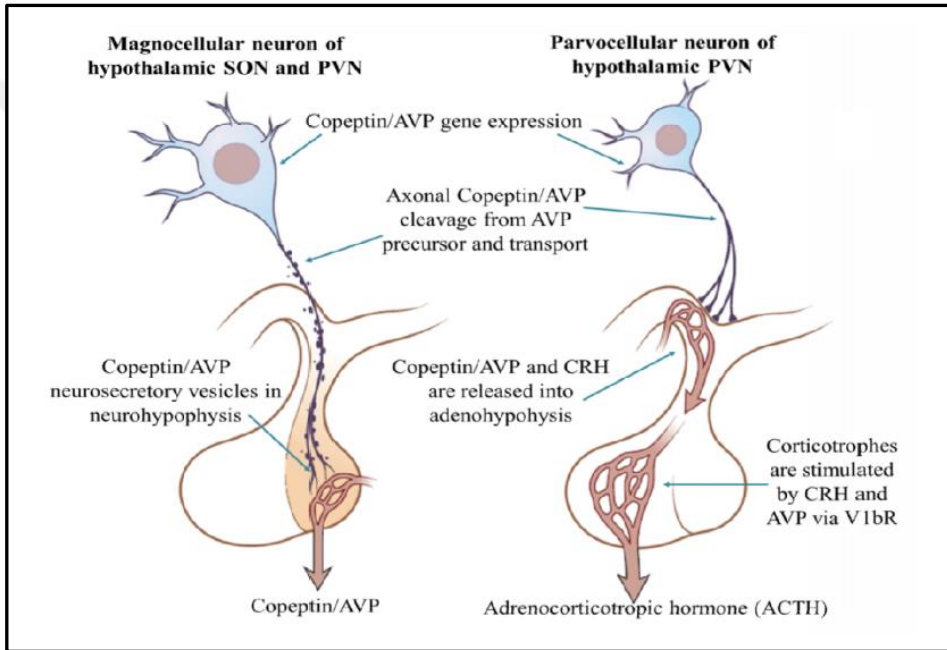
Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda ise dispne etyolojisi aydınlatılırken kardiyak nedenlerin dışlanması için natriüretik peptitlerin kullanılabilmesi, Kawasaki hastalığının akut döneminde artabileceği, kemoteröpatik bir ajan olan doksorubisinin kardiyak hasarını belirlemede kullanılabilmesi ve soldan sağa şantı olan hastalarda şant miktarıyla ilişkili artabileceğini gösteren çalışmalara rastlanmıştır [98-101].

## **5) Copeptin**

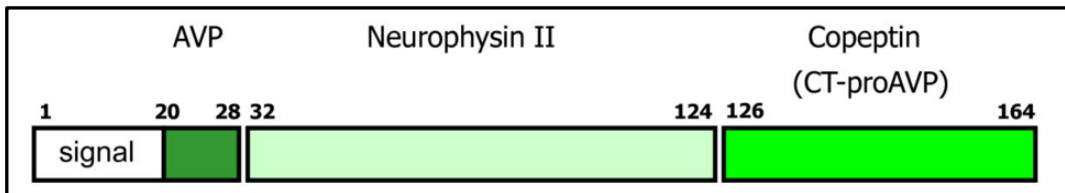
Copeptin 39 aminoasitten oluşur ve molekül ağırlığı 5000 daltondur [102, 103]. İlk kez 1972 yılında Holwerda tarafından tanımlanmış olup geni 20p13'te kodlanır[104]. Tam olarak fonksiyonu bilinmemekle birlikte AVP oluşum aşamalarında rol oynayan yapıca kararlı olan bir molekül olarak bilinmektedir [102, 105]. Eliminasyonu ise çoğunlukla renal atılımla olur [106].



İnsanda antidiüretik hormon olarak da bilinen AVP adlı molekül, organizmada osmoregülasyondan sorumlu olup hipotalamus supraoptik ve paraventriküler çekirdekte üretilip arka hipofizde depolanır ve arka hipofizden de dolaşıma salınır (Şekil 2.7). Bu hormon üretilirken pre-prohormon yapısında olup öncü moleküllerden birisi copeptin olarak adlandırılır [107]. Copeptin ile AVP arasındaki ilişki insülin ile c-peptit arasındaki ilişkiye benzer birlikte üretilip birlikte salınırlar. AVP, copeptin ve nörofizin-2 (NF-2) ile birlikte (Şekil 2.8) ile salınır [102].



Şekil 2.7. Copeptinin hipotalamo-hipofizier (HHA) aksta sentezi ve salınımı [108].



Şekil 2.8. AVP-NF2-Copeptinden oluşan, sinyal peptiti içeren kompleks [109].

Tanısal amaçlı kullanımda, AVP çalışılması teknik olarak zor ve stabilitesinin kötü oluşu (yarı-ömrü 5-15 dk), dolaşımda benzer oranda bulunan copeptinin moleküler stabilitesinin (oda sıcaklığında bile 7-10 gün stabilize kalabiliyor) iyi oluşu, test metodlarının kolay ve hızlı yapılabilir oluşu nedeni ile

copeptin daha çok tercih edilmektedir [108]. Keza bu sistemde yer alan NF-2'nin ölçümü de teknik olarak copeptine göre zor olması nedeni ile çalışmalarda copeptin daha çok tercih edilmektedir [110].

Arjinin vazopresinin bilinen 3 reseptörü bulunmaktadır (V1a,V1b,V2). V1a reseptörleri düz kas endoteli, böbrek üstü bezi, miyometriyum, idrar yolları, yağ doku ve sinir sisteminde bulunmakta olup en çok sentez edilen reseptördür. AVP, V1a reseptörleri aracılığı ile arteriolar vazokonstriksiyonu, trombosit agregasyonunu, düz kas miyositleri ve hepatositlerin proliferasyonunu uyarır ve kan basıncı, kalp atım sayısı gibi otonom dengeyi sağlamaya yardımcı olur [111]. V1b reseptörleri adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımı uyarır (Şekil 2.7). V2 reseptörleri ise böbrek toplayıcı kanallarında aquaporin adı verilen su geçişine izin veren yapıların oluşumunu indükler [111].

Osmoregülasyondan sorumlu olan AVP ve AVP dolayısıyla dolaşıma giren copeptin miktarları endojen/patolojik stres durumlarında artar. Endojen/patolojik stres durumunda HHA uyarılarak kortikotropin releasing hormon (CRH) ve AVP salınımı indüklenir [112]. Yapılan bazı çalışmalarda endojen stres durumlarında (insülin direnci, diyabet, obezite, metabolik sendrom, diyabetik nefropati) copeptin düzeyinin anlamlı arttığı görülmüştür [113]. Endojen stres yanıtının maksimum olduğu hayatı tehdit edici bazı durumlarda (sepsis, hemorajik şok, inme, tip-1 diyabetes mellitusta insülinin indüklediği hipoglisemi vs) da copeptin düzeyinin arttığı [107, 113] ve hatta, kortizole göre daha duyarlı bir belirteç olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür [112, 114].

#### **a) Akut miyokart infarktüsünde copeptin**

Akut miyokart infarktüs kliniği ile gelen hastalarda günümüzde altın standart olan biyokimyasal belirtecin kardiyak troponinler olduğu bilinmekte olup, kardiyak troponinlerin semptomlar başladıktan 6-9 saat sonra plazma konsantrasyonlarına ulaşması tanısal anlamda gecikmeye neden olabilmektedir. Bu da, kardiyak troponinlerin AMI sonrası erken dönemde duyarlılıklarının neden düşük olduğunu açıklamaktadır [108, 115, 116]. Yine çalışmalarda görülmüştür ki copeptin düzeyi semptomların başlangıcından itibaren kardiyak troponinlere göre kan düzeyleri daha kısa sürede yükselmiştir [108, 116]. Akut miyokart infarktüsünde her ne kadar hangi mekanizmanın copeptin düzeyini arttırdığı tam

olarak bilinmese de birçok çalışmada copeptin ister tek başına olsun isterse troponin ile kombinasyonlu olsun anlamlı arttığı gösterilmiştir [107, 117-120]. Bunun yanında, AMI sonrası gelişen kalp yetmezliği riskini belirlemede copeptin düzeyinin artışın da anlamlı olduğu gösterilmiştir [121].

#### **b) Kalp yetmezliğinde copeptin**

Kronik kalp yetmezliğinde, AVP'in artmasındaki temel mekanizmanın düşen kardiyak output nedeni ile baroreseptörlerin uyarılması ve kalp yetmezliği kliniğine eşlik eden hiponatreminin etkisi olarak düşünülmektedir [122].

Kalp yetmezliği ve sistolik disfonksiyonu olan bireylerde hastalığın çeşitli kliniklerle seyretmesi nedeni ile prognozu kestirmek zor olabilmektedir [107]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda copeptin ile kalp yetmezliği arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır [103, 123, 124]. 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada, kalp yetmezliği olan erişkin hastalarda uzun dönem mortalite (24 aylık) oranları ile hastaların copeptin ve BNP değerlerinin arasında anlamlı ilişki saptanmış ve çalışma sonucunda copeptin; BNP ve nt-proBNP'e göre daha prediktif bulunmuştur [124]. Çok merkezli yapılan bir çalışmada da akut kalp yetmezliği kliniği ile başvuran erişkin hastaların copeptin seviyeleri ile hastaların 90 günlük mortalite oranları, kalp yetmezliği nedeni ile acil servis başvuru oranları ve yine kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye tekrar yatırılma oranları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [125]. Alehagen ve ark [126] tarafından kalp yetmezliği semptomları olan geriatric hastalarda yapılan bir çalışmada copeptinin ister tek başına isterse nt-proBNP ile kombinasyonunda hastaların kardiyovasküler mortaliteleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Balling ve ark [127] yaptığı bir çalışmada ise sol V sistolik fonksiyonları kötü olan kalp yetmezlikli hastalarda copeptin düzeyinin hastaneye yatış ve mortalite oranları açısından bağımsız bir prediktör olduğu sonucuna varılmıştır. Henüz literatürde  $\beta$ -TM hastalarında copeptin düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tüm bu sebeplerden ötürü  $\beta$ -TM hastalarının kardiyak etkilenmelerinin değerlendirilmesinde hemogramın yanında copeptin başta olmak üzere nt-proBNP, nt-proANP, CK-MB ve us-TrI çalışılması planlanmıştır. Hastaların biyokimyasal parametreleri ile T2\* MRG'lerinin yanı sıra hem St EKO hem de DD EKO verilerinin de kıyaslanması planlanmıştır.

### **2.4.3. Ekokardiyografi**

Ultrason dalgaları kullanılarak kalbin morfolojisi ve hemodinamisi hakkında bilgi veren non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografide, insan kulağının duyamadığı yüksek frekanstaki sesler cihazdaki probalar sayesinde kalbe yönlendirilir ve yansıyan sesler bilgisayar aracılığı ile görüntüye dönüştürülür. Bu görüntüleme yöntemi, kullanılan pencere veya tekniklere göre çeşitli isimlerde adlandırılır.

#### **A. M-Mode (Motion-mode) görüntüleme**

Bu yöntem ile kalpteki yapıların kesitsel görünümü sağlanmakla beraber birim zamanda hareketleri de değerlendirilebilir. Bu sayede duvar kalınlıkları, boşluk çapları ve kardiyak işlev değerlendirmesinde kullanılabilse de anatomik bozuklukları değerlendirmede yetersiz kalabilir.

#### **B. İki boyutlu (2D, 2 Dimensional) görüntüleme**

Bu görüntüleme yönteminde ses dalgaları yelpaze şeklinde dağılır, ekrana yansıyan görüntü ise en ve boy ölçebilecek şekilde olur. Bu sayede kalbin anatomik yapısı başta olmak üzere ejeksiyon fraksiyonu ve atım hacmi gibi fonksiyonel bilgiler de edinilebilir [128, 129].

#### **C. Doppler görüntüleme (Standart, konvansiyonel)**

Bu metotta ses dalgalarının hedefinde kanın şekilli ve en bol bulunan elemanı olan eritrositler vardır. Eritrositlerden geri yansıyan dalgalar cihazda yorumlanır. Eritrositlerin akım yönüne göre cihazda renkli olarak görülür (proba doğru gelen kırmızı, probtan uzaklaşan mavi). Ölçüm sırasında proba yaklaşan akımlar pozitif dalga oluştururken, probtan uzaklaşan akımlar negatif dalga oluşturur. Akım hızları da rahatlıkla ölçülebilmektedir. Ses dalgaları aralıklı gönderilerek ölçüm yapılır ise kısa aralıklı (pulsed wave doppler, PW) adını alır. PW doppler ile transmitral akım değerlendirmesi yapılarak kalbin diastolik fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Otuz yıldan eski olan bu teknik yıllar içinde modifiye edilmiştir [130]. Doppler görüntüleme, başta türbülan akım yapabilecek sebeplerin (kapak stenozları, yetmezlikleri, septal defektler vs.) ayrımı için

kullanılmakla birlikte kalbin hemodinamik değerlendirmesi (pulmoner arter basınç ölçümü, perikardiyal sıvı vs.) de yapılabilmektedir.

Sonuç olarak; standart EKO tekniklerinden kalbin sistolik fonksiyonları hakkında 2D/M mode tekniği, diastolik fonksiyonları belirlemede ise PW doppler tekniği daha çok bilgi verir.

#### **D. Doku doppler görüntüleme**

İlk kez 1989 yılında standart doppler yöntemi geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır [131]. Cihazda gain (kazanç) ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşölür, doku hareketlerinin filtrasyonu azaltılır ve doku baz alınarak kayıtlar alınır. Bu şekilde miyokardın çeşitli bölgelerden hareketleri değerlendirilebilir. Ayrıca bu yöntem, global veya bölgesel olmak üzere hem sistolik hem de diastolik işlevlerin değerlendirilmesine olanak sağlar [132, 133]. Ancak, açı bağımlı olduğu için farklı miyokart segmentlerinin aynı anda analizine olanak tanımaz. İki farklı şekilde kullanılır.

##### **1. Renkli doku doppler görüntüleme**

Dokunun hareketlerinin yönüne göre cihaz tarafından renklendirilir. Miyokardiyal hareket proba doğru ise kırmızı, aksi yönde ise mavi olarak görüntülenir. Görüntülerin çok fazla veri girdisi olup işlem sonrası yeniden değerlendirme tekniği ile cihaz tarafından sayısal verilere dönüştürölür. Özellikle, miyokardiyal iskemi durumunda veya farmakolojik stres testinde miyokardiyal hızların saptanmasında kullanım alanı bulmuştur [134].

##### **2. Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD) görüntüleme**

Bu yöntem ile kalbin hem uzun hem de kısa eksenini görüntülenerek segmentin sistolik ve diastolik işlevleri, zirve miyokardiyal hızları kantitatif olarak değerlendirilebilir [134]. PWDD'de kardiyak döngü üç dalga ile temsil edilir. 'a' işareti mitral anölüsü, 'm' işareti miyokardı ve 't' işareti triküspit anölüsünü temsil eder.

1.  $S_a$ ,  $S_m$ ,  $S_t$  dalgası; miyokardın sistolik hareketi (anölüs, apekse mobilize olurken) olup imlecini konulduğu alana göre isim alır.

2.  $E_a$ ,  $E_m$ ,  $E_t$  dalgası; miyokardın erken diastolik miyorelaksasyon hareketi (anülüs, apekten mobilize olurken) olup imlecin konulduğu yere göre isim alır.
3.  $A_a$ ,  $A_m$ ,  $A_t$  dalgası; miyokardın, atrial sistolünün etkisi ile olan hareketi olup imlecin konulduğu yere göre isim alır.

## **Ekokardiyografi ile Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi**

### **A) Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi**

Sistolik fonksiyon hakkında en önemli bilgiyi standart EKO teknikleri ile de bakılabilen ejeksiyon fraksiyonu oranı ve fraksiyonel kısalma miktarı verir. Sistol sonu çap ile diastol sonu çap oranları fraksiyonel kısalabilmeyi gösterirken, tam bir döngüde dolaşıma pompalanan kanın diastol sonu kalpte biriken kana oranı ise ejeksiyon fraksiyonu olarak adlandırılır. Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma hesaplandıktan sonra kalp hızı verisi ile kombine edilerek atım hacmi de hesaplanabilir. Bunun yanında, sağ ventrikülün (sağ V) sistolik fonksiyonunu değerlendirebilmek için TAPSE (triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi) ölçümü de kullanılabilir. TAPSE değerinin 18 mm altında ölçümü sağ V'ün sistolik disfonksiyonunu gösterir [135].

### **B) Diastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi**

Sistol terimi kalbin kasılması anlamına gelirken diastol terimi kalbin gevşemesi olarak adlandırılır. Kalbin gevşemesinde yetersizlik oluşu diastolik disfonksiyon olarak adlandırılır. Kalp yetmezliği kliniği olan hastaların ortalama üçte birinde sistolik fonksiyonları normal iken diastolik disfonksiyon görülebilmektedir ve tersi de doğru olup diastolik disfonksiyon genellikle sistolik disfonksiyon gelişmeden başlayıp klinik oluşturabilir. Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada sol V hipertrofisi ve semptomu olmayan hastaların %25'inde, sol V hipertrofisi olanların ise %90'ında diastolik disfonksiyonun eşlik ettiği gösterilmiştir [136]. Bu yüzden erken tanınıp tedavi edilmesi kalp yetmezliği hastalarının (hipertansiyona sekonder olsun veya olmasın) prognozu açısından önem arz eder [137, 138].

Tam bir kardiyak döngüde semilunar kapakların kapanmasından, atrioventriküler kapakların kapanmasına dek diastol sürer. Diastolde, kalbin efektif gevşeyebilmesi gerekir, gevşeme kabiliyetini bozan her şey diastolik disfonksiyon sebebi sayılabilir (perikardiyal efüzyon, restriktif kardiyomiyopati vs.). Ayrıca, kalp, koroner damarlardan diastolde beslenir ve bu yüzden diastolik disfonksiyon durumunda kalbin beslenmesi de bozulabilir.

Diastol, PW doppler ile de belirlenebilen sırasıyla 4 evrede incelenir:

- İzovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT): Sol ventrikül sistol sonunda henüz mitral kapak kapalı iken aort kapağının da kapanması ile başlar, mitral kapak açılana dek sürer. Bu süreçte kalp kapalı bir kutu gibi olup ventrikül hacmi değişmeden ventrikül içi basınç hızla düşer.
- Hızlı Doluş Zamanı: Sol ventrikül içi basınç, atrium basıncının altına düşünce mitral kapak açılır ve hızlı doluş safhası başlar. Hızlı doluş fazı, aktif bir faz olup, primer olarak ventrikülün gevşeyebilme kapasitesi (negatif basınç oluşturabilme kapasitesi) belirler. Atrioventriküler basınçlar eşitlenene dek sürer.
- Diyastaz Zamanı: Atrioventriküler basınçlar eşitlenince aktif faz biter pasif olarak kalbe gelen kanın spontan olarak ventrikül içine dolduğu fazdır. Bu fazın belirleyicisi pulmoner venlerden gelen kan akımıdır.
- Atrial Sistol Zamanı: Adından da anlaşılacağı üzere atrial kasılma ile başlar mitral kapağın kapanması ile biter. Bu evre de miyokardiyal kompliyandan etkilenir.

Diastolik disfonksiyonun başlıca nedeni sistemik hipertansiyon olmasının yanında kalbin direkt hasarı (amiloidoz, demir birikimi ...) ile giden hastalıklar da benzer duruma neden olabilir [139]. Her ne kadar kesin tanısı invaziv yöntemlerle basınç ölçümleri yapılarak konulabilse de artık günümüzde gelişmiş EKO teknikleri ve hastanın kliniği ile de tanı konulabilmektedir [140, 141].

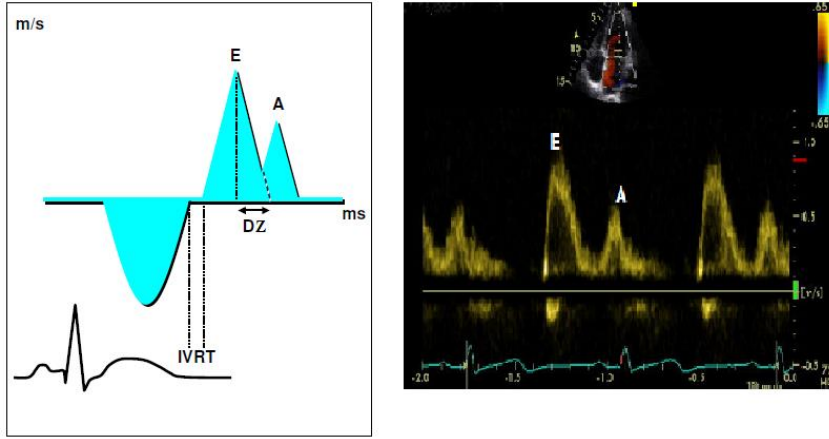
Diastolik disfonksiyon tanısında; mitral akımdan PW doppler ile ölçülen E dalga velositesi (mitral anülüs erken diastolik doluş hızı), E dalga deselerasyon zamanı (DZ= E dalgasının pikinden sıfırlanmasına kadar geçen süredir), E/A dalga oranları (A dalgası mitral anülüs geç diastolik, atrial sistolik doluş hızı) ve IVRT kullanılabilir [142, 143] (Şekil 2.9).

Genç sağlıklı bireylerde E/A oranları 1'in üzerinde, DZ ise 160-240 ms arasında beklenir. Yaş ilerledikçe (özellikle 50 yaş sonrası), E/A oranı 1'in altına düşebilir. Normal paternde beklenen budur.

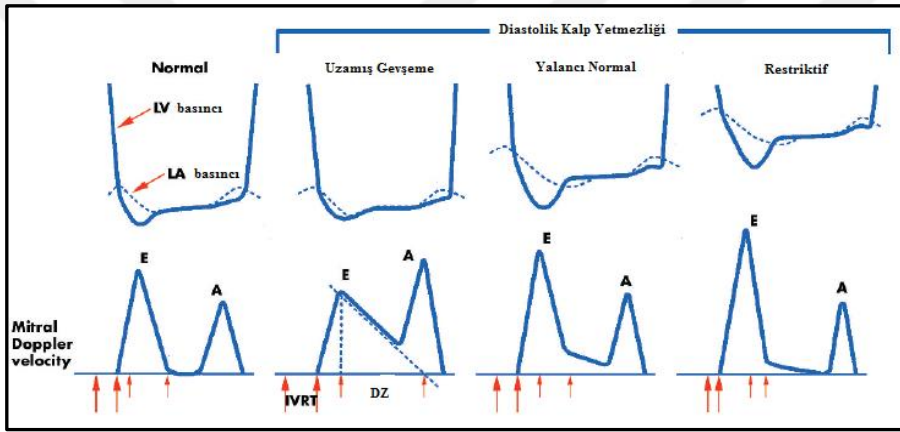
PW dopplerde ve PWDD'de dalgalar, normal patern dışında 3 farklı tip patern gösterebilir (Şekil 2.10 ve 2.11).

- **Uzamış Gevşeme Paterni:** E azalmış, A artmış, E/A oranı 1'den küçük, DZ ve IVRT uzamış beklenir. Sol V hipertrofisi, iskemisi, ileri yaş gibi durumlarda görülebilir.
- **Yalancı Normal Patern:** Uzamış gevşeme paterni ile restriktif paternler arasındaki safhayı gösterir. Bu safhada gevşeme zamanı uzarken kompliyansa da azalma eşlik etmeye başlar. Normal mitral kapak PW doppler görüntüsünü taklit ettiği için bu adı almıştır.
- **Restriktif Patern:** Ventriküler kompliyans bozulmuştur. Erken diastolik akım hızı (E) artmış, E/A oranı 2'nin üzerine çıkmıştır. DZ 150 ms'nin altına düşmüştür. Atrium sistolünün katkısı, sol V diastol sonrası basıncın yükselmesi nedeni ile azalmıştır. Restriktif paternin ilerlemesi durumunda ventriküler kompliyans ileri derecede bozulur. Sol V içi diastol sonu basıncı o kadar artmıştır ki sol atrium basıncından fazla olabilir. A dalgası, atrium fibrozisinin PW doppler yansıması ile seçilemeyebilir. Buna bağlı atrial sistolik hareket bozulabilir [144, 145]. Bu aşamada sistolik fonksiyonlar (EF) korunsa bile kötü prognoz işaretidir [146].

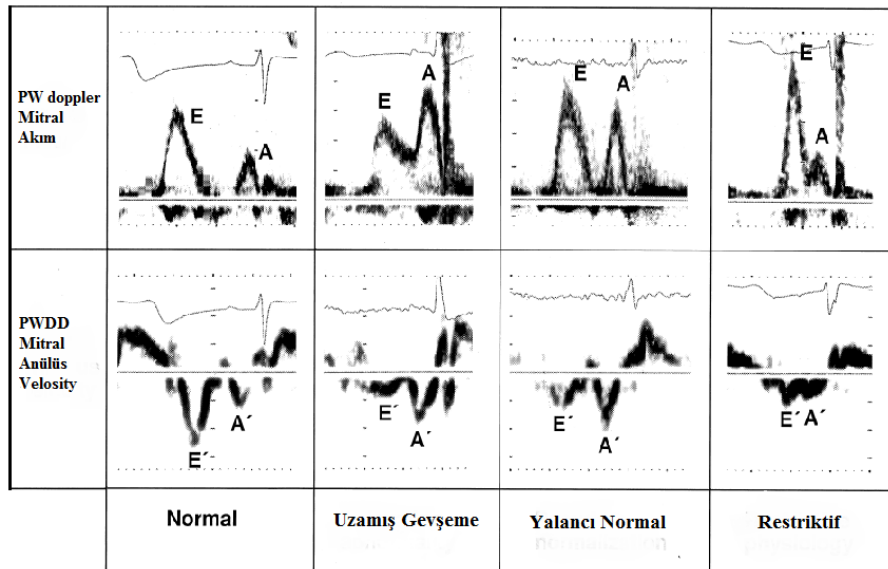




**Şekil 2.9.** Soldaki PW doplerde normal transmitral diastolik fonksiyon parametrelerinin şematik görüntüsü, sağdaki PW doplerde normal transmitral dalgaları [147].



**Şekil 2.10.** PW doplerde transmitral diastolik disfonksiyon evrelerinin şematik görünümü [148].



**Şekil 2.11.** PW doplerde ve PWDD'de diastolik disfonksiyon evreleri [133].

Bazen de restriktif/non-restriktif diye de sınıflanabilir. Buna göre;

- **Restriktif**;  $DZ < 150$  msn,  $E/A > 2$
- **Non-restriktif**;  $DZ > 150$  msn,  $E/A \leq 1$  [149]

PW doppler kayıtları ile diastolik disfonksiyon hakkında bilgi sahibi olursa da yaş, kalp hızı, solunum, medikasyonlar, PR mesafesi ve ön yük gibi durumlardan etkilenmesi bu yöntemin en büyük dezavantajıdır [150].

### **1. Sol ventrikül diastolik disfonksiyon değerlendirilmesi**

Transmitral PW doppler parametrelerinden farklı olarak apikal dört boşluk pozisyonunda sol V'ün global fonksiyonlarını en iyi yansıtan yer olan mitral anülüs laterale imleç konulup PWDD diastolik kaydı alırsa, doluş basıncından bağımsız olarak daha detaylı bilgi edinilir [151]. Kayıta alınan diastolik dalgalar disfonksiyon ilerledikçe küçülür ve diastolik disfonksiyon düzelmedikçe dalga paterni küçük kalır. PW dopplerdeki gibi psödonormalizasyon (yalancı normal paterni) durumu görülmez. PW doppler paternlerinden, yalancı normal paternde ve restriktif paternde mitral akım E hızı artarken, PWDD'de ventriküler azalan kompliyansa bağlı olarak  $E_m$  veya  $E_a$  hızı azalır. Disfonksiyon durumu ilerledikçe, PW dopplerin yalancı normal safhasında E/A oranı halen 1'den büyükken PWDD ile ölçülen  $E_m/A_m$  oranı çoktan 1'in altına düşmüştür [152]. PW dopplerde son safha olan restriktif paternlerde E/A oranı 2'nin üzerine çıkarken, PWDD'de iyice azalan kompliyans nedeni ile duvar hareketleri nerdeyse alınmaz ve dalgalar küçülür (Şekil 2.11). Bu nedenle, PW doppler kardiyak işleyişin gölgesini (eritrositleri baz alır), PWDD ise kendisini (dokuyu baz alır) görmemizi sağlar diyebiliriz. Sonuç olarak, mitral lateral anülüsten PWDD diastolik görüntüsü olarak, PW doppler akımlarının güvenilirliğini yitirdiği durumlarda sol V diastolik disfonksiyonu belirlenebilir. Ancak, o bölgede (mitral lateral) iskemi gibi anevrizma gibi duvar hareketini bozan durumlar mevcutsa değerlendirme daha dikkatli yapılmalıdır.

### **2. Sağ ventrikül diastolik disfonksiyon değerlendirilmesi**

Sağ ventrikülün yapısı sola göre daha kompleks olup bu durum değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Olası diastolik disfonksiyonu sol V'e benzeyip aynı PW doppler yöntemleri ile analizi yapılabilir [153, 154]. Sol V diastolik

disfonksiyon tanısında kullanılan E, A, E/A, IVRT, DZ ölçümlerinin isimlendirilmesi sağ V için de aynı olup ölçümler triküspit anülüstan geçerken alınır. Triküspit anülüs, mitral anülüse göre geniş olduğu için erken diastolik doluş hızı (E) ve geç diastolik doluş hızı (A) sağ tarafta sola göre daha küçüktür. Erken diastolik doluşun (E) sıfırlanana kadar geçtiği süre olan DZ ise sağ V'de sola göre PW doppler ile ölçümde daha uzun saptanır [155].

Sağ ventrikül diastolik disfonksiyon parametrelerinden PW dopplerde bakılan triküspit A (TA) hızı kalp hızı ile korele artıp, taşikardi durumunda E/A oranı azalır. Kalp hızı artışı ile DZ azalır ancak IVRT değişmez [155]. Triküspit anülüsten alınan PWDD görüntüleri ise kalp hızından etkilenmez. Cinsiyetin sağ V'ün diastolik disfonksiyonu üzerine etkisi yoktur. Ancak artan yaş ile ventrikülün kompliyansı azalır ve PWDD bulguları etkilenir [156]. Artan yaş PW doppler parametrelerinden triküspit E (TE)'yi, sonuç olarak da E/A oranını azaltır ek olarak da IVRT'ını da uzatır.

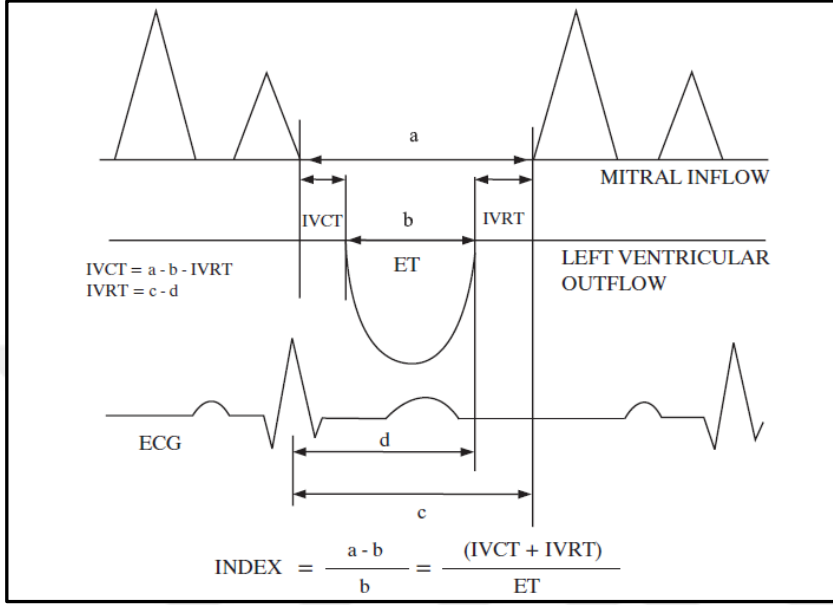
### **C) Miyokardiyal Performans İndeksi**

Diastolün komponenti IVRT ile sistolün komponenti izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVCT) toplamının ejeksiyon zamanına (ET) oranı ile miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplanır (Şekil 2.12). Bu değer global ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi verir. İlk kez Tei ve ark [157, 158] tarafından tanımlandığı için literatürde Tei indeksi olarak da bilinir.

Sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada ise MPI, sağ V için ortalama  $0.32 \pm 0.03$ , sol V için  $0.35 \pm 0.03$  bulunmuştur [159]. Yine bir çalışmada da sağlıklı bireylerde sağ V için  $0.28 \pm 0.04$ , sol V için  $0.38 \pm 0.04$  bulunmuştur ve MPI değeri sağ V için 0.40 ve üzeri, sol V için 0.45 ve üzerinde ise patolojik kabul edilmiştir [160].

Kardiyak amiloidoz, dilate kardiyomiyopati ve primer pulmoner hipertansiyon gibi durumlarda MPI'nde artma görülebilir [158, 161, 162]. Pediatrik hasta grubunda kalp yetmezliği olan hastaların, hastalıklarının şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir [163]. 2016 yılında yapılan bir kohort çalışmada ise sistolik kalp yetmezliği olan erişkin hastaların kardiyovasküler mortalitesini belirlemede prediktif olduğu gösterilmiştir [164]. Bunun yanında erişkin tip 2

diyabet (DM) hastalarında kardiyak disfonksiyonu taramada kullanılabileceğini, hatta yine tip 2 DM hastalarında plazma BNP seviyeleri ve bozulmuş glukoz toleransı ile korele olduğunu destekleyen yayınlar da vardır [165, 166].



Şekil 2.12. Miyokardiyal performans indeksi hesaplanması [167].

### MPI avantajları

- Ventrikül geometrisinden bağımsızdır.
- Arteriyel kan basıncından etkilenmez [158].
- Kalp hızı 50-120 atım/dk arasında ise hızdan etkilenmez [158].
- Hasta bireylerde ön yükten etkilenmez [168].
- En önemlisi de sistolik ve diastolik komponentleri içinde barındırdığı için sağ ve sol V'ün global olarak değerlendirilmesini sağlar.

### MPI dezavantajları

- 3 yaşın altında değerleri normal kabul edilen sınırlar üzerinde çıkabilir [169].
- İleti bozukluklarında kullanımı sınırlı [167].
- Manuel yarı-otomatize sistemle kayıtların alınması.

#### **D) E/E' Oranının Diastolik Disfonksiyon İle İlişkisi**

PW doppler tekniğiyle ölçülebilen mitral E (ME) ve TE değerlerinin, PWDD ile mitral ve triküspit kapaklarının lateral ve medial alanlarında ölçülen E' değerlerine oranlanması ile E/E' oranı hesaplanır. Bu oran, son yıllarda yapılan çalışmalarda diastolik disfonksiyonun hasta gruplarına göre sınıflandırılmasında ve hastaların klinik tanılarında kullanılmasıyla ön plana çıkmaktadır [95, 96, 170, 171]. Genel kanı; E/E' > 15 ise diastolik disfonksiyon lehinedir, E/E' < 8 ise de normal diastolik patern lehinedir. Ancak bulunan değer 8-15 arasında ise gri-zone kabul edilip genelde ileri araştırma önerilir. Bizim çalışmamızda E ve E' dalga boyları hesaplanması sırasında farklı birim kullanıldığı için, oranlar 0,8 ve 1,5 olarak kabul edilmiştir.

Konsensüs raporlarına da giren verilere göre global sol V diastolik disfonksiyonun değerlendirmesinde PWDD görüntülerinden mitral kapağın lateral ve medial dalga ölçümlerinin alınması ve E/E' oranı hesaplanmasının yol gösterici olduğu bilinmektedir [172].

E/E' oranı sol V dolma basınçlarını tahmin etmede de kullanılabilir. Özellikle, EF'u düşük hastalarda PW dopplerde yalancı normal safhasında yol gösterici olmakla birlikte; EF'u normal hastalarda da sol V dolma basıncını tahmin etmede ilk basamakta kullanılması önerilir. Oran 10'un üzerinde olması halinde sol ventrikül dolma basınçlarının, pulmoner kapiller wedge basıncının arttığını, gösteren yayınlar bulunmaktadır [173]. İlişkilendirilemeyen yayınlar da bulunduğundan henüz EF'u korunmuş hastalarda sol V dolma basınçlarını tahmin etmede altın standart olamamıştır. Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu bu konudaki en son yayınlanan metaanalizde belirtilmiştir [174].

Normal EF'si olan  $\beta$ -TM hastalarında yapılan çalışmalarda, E/E' oranı hasta grubunda kontrole göre artmış, hatta 4. dekatlarında bu farkın belirginleştiği gösterilmiştir [95, 96]. Bu çalışmalar sonucunda,  $\beta$ -TM hastalarında kardiyak demir birikiminin neden olabileceği sistolik fonksiyonlar korunarak gelişebilen diastolik yetmezliği göstermede kullanılabileceği düşünülmüştür.

### **E) Artmış Pulmoner Arter Basıncı ve Doppler**

Standart doppler ile takibi yapılabilen artmış pulmoner arter basıncı (PAB>25 mmHg) durumunda, sağ V'de yüklenme bulguları oluşabilir. Normal süreçte sağ V'ün karşı koyduğu basınç sistemik basınca nazaran düşüktür bu nedenle sağ V'ün duvarı incedir. Ani olarak pulmoner arterin karşı koyduğu basınç 50 mmHg üzerine çıkarsa sağ V kompanse edemez. Akut yetmezlik bulguları gelişir. Ancak, zamanla yükselirse kompanzasyon mekanizmaları devreye girer ve sağ V hipertrofiye uğrar. Hastada hemen klinik oturmamakla birlikte non-spesifik semptomlar olan öksürük, senkop, göğüs ağrısı gibi bulgular gelişmeye başlar; dispne, ödem, hepatomegali gibi daha özgül bulgular da duruma zamanla eşlik eder. Bu yüzden semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürede gecikme yaşanabilir. Günümüzde ekoya ulaşım daha kolay olması nedeni ile eski dönemlere nazaran daha erken tanı konulabilmektedir.

Pulmoner arter basıncının oluşumunda pulmoner venöz basınç, pulmoner arter kan akımı ve pulmoner yataktaki vasküler direnç (PVD) sorumludur. PVD'i ise, pulmoner arteriollerdeki vazokonstriksiyonun derecesi belirler. Artmış PVD, PHT'ye neden olur ve pulmoner arter çapı artar (örn; çapı 3 cm'e ulaşan pulmoner arter, ileri dönem PHT'yi düşündürür).

Artmış PAB'ın başlıca sebepleri kardiyovasküler ve pulmoner kaynaklı hastalıklardır. Nadir olarak ise sebep bulunamaz ve primer PHT adını alır. En sık 2. ve 4. dekatlar arasında rastlanır. Sekonder PHT ise her yaşta görülebilir. Geniş soldan sağa şantlı lezyonlar, alveolar hipoksi, hava yolu darlıkları, solunum hareketlerinde yetersizlik, yüksek irtifa gibi birçok nedenle gelişebilir.

Pulmoner hipertansiyonda tanıya giderken anamnez ve fizik muayene bulgularının yanında EKG'de sağ V yüklenme bulguları ve hipertrofi bulguları görülebilir. Telekardiyografide pulmoner conusta belirginleşme izlenebilir. Bunlar genelde ileri dönemdeki PHT bulgularıdır. Standart EKO, ağır PHT olguları takibi için uygun olsa da, daha hafif olanlar için erken tanınmasında yetersiz kalabilmektedir. Standart EKO'de sağ boşlukların genişlemesi, sağ kapaklarda (triküspit ve pulmoner kapaklar) eser kaçaklar PHT gelişimi açısından uyarıcı olmalıdır. PWDD tekniği ise ağır olmayan PHT'un takibi açısından daha hassas olabilmektedir.

## **F) Talasemi Major ve Doppler**

Beta talasemi major hastalarında demir, kardiyak miyositleri yama tarzında tutar ve bu nedenle global kardiyak fonksiyonları normal olan hastalarda bölgesel duvar hareket bozuklukları saptanabilir [175]. Vogel ve ark. [176] 2003'te erişkin  $\beta$ -TM hastalarında yaptığı bir çalışmada da bölgesel duvar hareketindeki bozuklukların, global kardiyak disfonksiyon öncesi erken bir bulgu olabileceğini ve DD EKO tekniği ile de kolaylıkla tanınabileceğini göstermişlerdir. Yine bir çalışmada, kardiyak MRG'a ulaşılamayan durumlarda kardiyak etkilenmeyi erken tespit etmede DD EKO yöntemi ile sağ V diastolik disfonksiyon taramasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır [177]. Orak hücre anemili çocuklarda yapılan bir çalışmada ise miyokardiyal disfonksiyonu belirlemede DD EKO'nin, St EKO'ye göre daha duyarlı olabileceği sonucuna varılmıştır [178]. Asemptomatik  $\beta$ -TM hastalarında yapılan bir çalışmada PWDD'in latent kardiyak disfonksiyonu göstermede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [2].

Bahsi geçen sebeplerden ötürü bu çalışmada, hasta ve kontrol grubunun var olan DD EKO ve St EKO kayıtları da (olmayanlara çekilerek) diğer bulgularla birlikte kardiyak etkilenim açısından değerlendirmeye alınacaktır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Olgular ve Örneklerin Alınması**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı tarafından düzenli takipleri yapılan 10 yaş üstü 63  $\beta$ -TM hastası ve 29 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, medeni durumu, meslekleri, boy, ağırlık ölçümleri, kullandığı ilaçları, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı, son transfüzyon zamanı ve son egzersiz zamanı kaydedildi. En az 10 dakika istirahat hali sağlandıktan, son 2 saatte sigara, alkol, çay, kahve içmedikleri ve son 6 saatte ağır egzersiz yapmadıkları teyit edildikten sonra otomatize monitörlü sistemle (Nihon Kohden; BSM 2301k) uygun manşon seçilerek kan basıncı ölçümü yapıldı. Dinlenir vaziyette kan örnekleri alındıktan sonra hemogram hemen çalışılırken serum (CK-MB, us-TrI, nt-proBNP için) ve plazma (nt-proANP, copeptin için) ayrılarak -80°C'de saklandı.

#### **3.2. Hasta Grupları**

Hastaların kardiyak MRG sonuçlarına sistem kayıtlarından ulaşılmış olup tüm hastaların MRG çekimleri Akdeniz Üniversitesi Hastanesi bünyesinde bulunan 1.5 Tesla (Siemens Magnetom Avanto) cihazı ile yapılmıştır. Çekimlerde Heart T2 Star Parallel Sekansı alınmış olup özel bir program (CMR tools programı) yardımı ile aynı kişi tarafından manuel çizimler (program, manuel çizim gerektirmekte) yapılarak yorumlanmıştır. Çıkan sonuçlar sisteme kaydedilmiştir. T2\* MRG sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrılmıştır.

Grup 1: T2\* MRG < 20 msn

Grup 2: T2\* MRG  $\geq$  20 msn

Grup 1 ve Grup 2 için kardiyak MRG'lerinin son 6 ay içindekilerden en yakın tarihli olanları değerlendirmeye alındı.



### **3.3. Kontrol Grubu**

Kontrol grubu olarak, çalışmaya daha önce bilinen kalp rahatsızlığı, kan hastalığı veya sistemik bir rahatsızlığı olmayan aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı 10 yaş ve üzeri kişiler dahil edilmiştir.

### **3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

Kardiyak MRG sonuçları planlanan zaman aralığı içinde olmayanlar (4  $\beta$ -TM hastası) hasta grubundan çıkarıldı. Ek hastalığı sonraki süreçte tespit edilen veya hemoglobin değeri 12 gr/dL'nin altında olan (5 kontrol) kişiler kontrol grubundan çıkarıldı. Elli dokuz hasta ve 24 kontrol ile çalışmaya devam edildi.

### **3.5. İzinler**

Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izin alındı. On sekiz yaş ve üstü hasta ve kontrol grubunda kişinin kendisinden, 18 yaş altındaki hasta ve kontrol grubundan ise aileden onam alındı.

### **3.6. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü**

Hasta ve kontrol gruplarından 3 ayrı tüpe (EDTA'lı, heparinli, serum tüpüne) en az 10 dakika istirahat halinden sonra kan örnekleri alındı. EDTA'lı tüp hemogram tayini için kullanıldı. Heparinli tüp copeptin ve nt-proANP tayini için kullanıldı. Serum tüpü ise us-TrI, CK-MB, nt-proBNP tayini için kullanıldı. Copeptin ve nt-proANP özel kit alımı yapılarak manuel olarak yarı otomatize cihazlar yardımıyla çalışıldı. Diğer biyokimyasal parametreler hastane merkez biyokimya laboratuvarında hizmet alımı yapılarak çalışıldı.

#### **3.6.1. Hemogram, CK-MB, Ultrasensitif Troponin I ve nt-proBNP**

Hemogram, Advia 120 cihazı ile çalışılmıştır. CK-MB (ng/mL) ve us-TrI (ng/mL) Akridinyum ester teknolojisinin kullanıldığı kemiluminesans yöntem ile Siemens Centaur XP cihazında, nt-proBNP (pg/mL) örnekleri ise direkt kemiluminesans immünassay yöntem ile Siemens Immulite 2000 cihazında çalışıldı.

### **3.6.2. Nt-proANP**

Nt-proANP'i ideal çalışmamız için mybiosource ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kiti (MBS2023123) tercih edildi. Sandwich ELISA yöntemi kullanılıp öncelikle mikrotelater nt-proANP'e özgül biyotin-konjuge antikorlar ile kaplandı. Standartlar ve örnekler eklenip avidin ile konjuge olmuş Horseradish Peroxidase (HRP) çözeltisi mikrotelate'in kuyularına eklendi ve inkübe edildi. TMB substrat solüsyonu da eklendikten sonra oluşan karışıma sülfirik asitin de ilavesi ile oluşan karışımın spektrofotometrik olarak 450 nm'de değerlendirilmesi yapıldı. Son aşamada ise standart eğrilerde karşılaştırılması yapıp değerleri kaydedildi.

### **3.6.3. Copeptin**

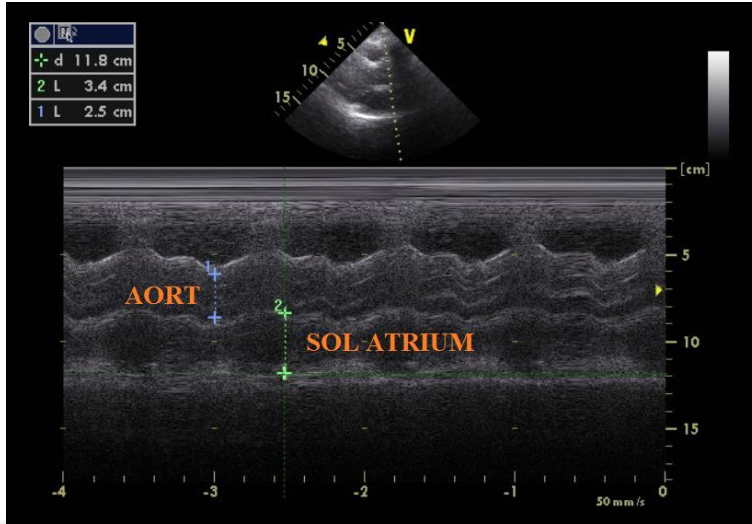
Copeptin'i ideal çalışmak için mybiosource ELISA kiti (MBS2600645) tercih edildi. Çalışma prensibi olarak öncelikle plate, insan copeptin monoklonal antikor ile kaplandı. Sonra, hasta plazma örnekleri ve biotin ile işaretlenmiş poliklonal antikorlar eklendi. Bu karışım PBS ve TBS solüsyonları ile muamele edildi. Ardından avidin-peroksidaz konjugatları eklendi. Bu sayede oluşan renk değişikliği 450 nanometrede spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

### **3.7. Elektrokardiyografik Değerlendirme**

Elektrokardiyografi kayıtları, Nihon-Kohden Cardiofax-gem 12 kanallı kayıt cihazı kullanılarak 10 mm/sn ve 25 mm/mV amplitüd ile alındı.

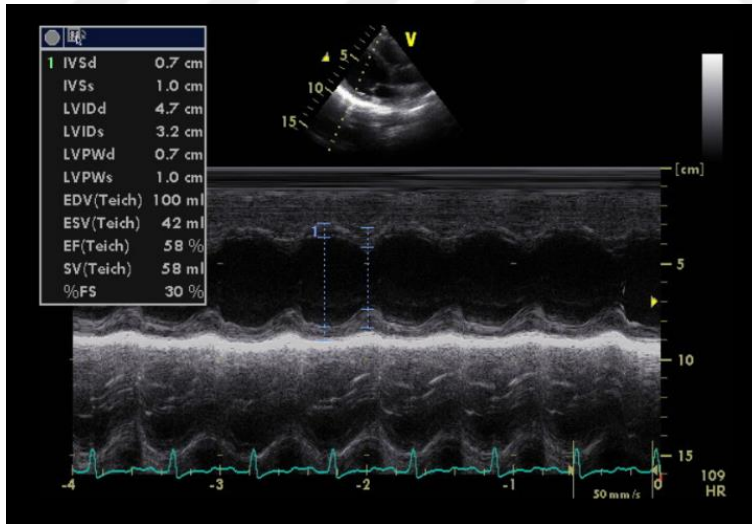
### **3.8. Ekokardiyografik Değerlendirme**

Hasta ve kontrol grubunun standart ve DD EKO görüntüleri pediatrik kardiolojide görevli olan araştırmacı tarafından Vivid 7 Pro, Horten, Norveç EKO cihazının 3 MHz probları kullanılarak, hasta sol yan pozisyonda yatarken alındı. İlk olarak St EKO değerlendirmesi yapıldı, iki boyutlu ve M-mode EKO, bölgesel kontraktıl anormallikleri, sistolik ve diastolik çap ve volümleri, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma ve kalp boşluklarının çapları açısından değerlendirildi (Şekil 3.1. ve Şekil 3.2).



**Şekil 3.1.** St EKO ile Aort (Ao) ve sol atrium (LA) çapı hesaplama.

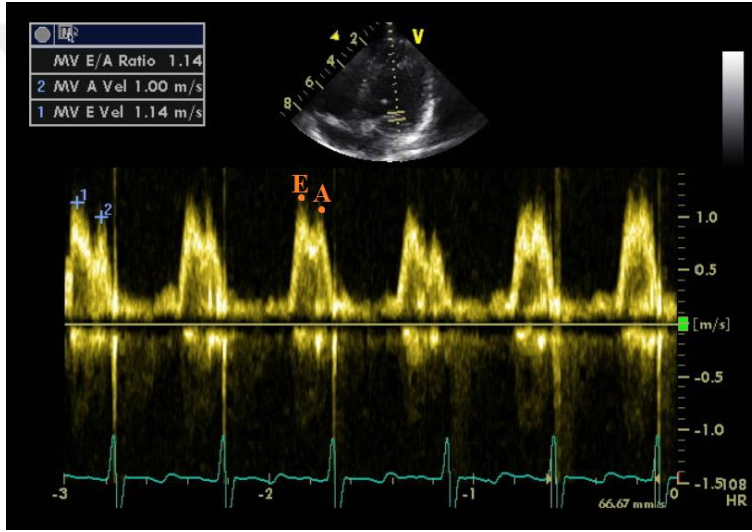
Sol ventrikül sistolik fonksiyonları parasternal uzun eksen pozisyonunda, M-mode papiller kas düzeyinden geçerek, sol V arka duvarı ve septum dik olarak kesilmişken Simpson yöntemi kullanılarak değerlendirildi (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Sol ventrikülün kalbin parasternal uzun eksen pozisyonunda sistolik fonksiyonunun St EKO ile değerlendirilmesi.

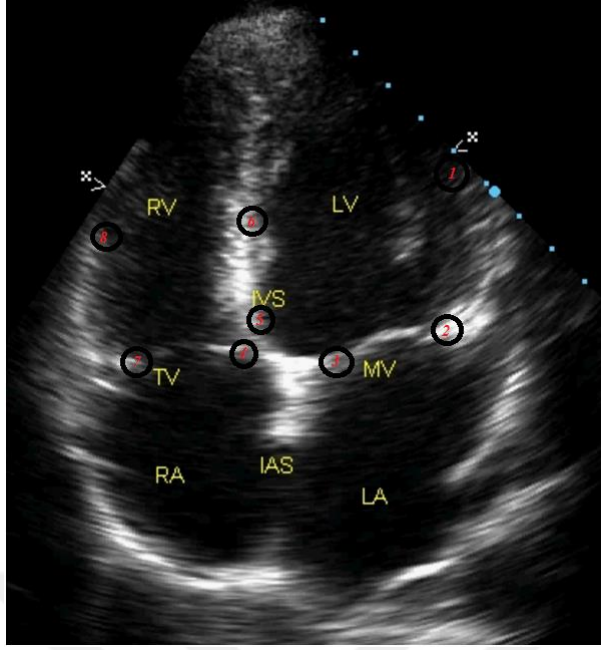
(IVSd=diastolde interventriküler septum kalınlığı, IVSs=sistolde interventriküler septum kalınlığı, LVIDd=sol V diastolik kalınlığı, LVIDs=sol V sistolik kalınlığı, LVPWd=diastolde sol V arka duvar kalınlığı, LVPWs=sistolde sol V arka duvar kalınlığı, EF=ejeksiyon fraksiyonu, FS=fraksiyonel kısalma)

Sol ventrikül diastolik fonksiyonları ise apikal dört boşluk pozisyonunda transmitral PW doppler hız kayıtları ile ölçüldü. Mitral kapak tamamen açık olduğunda, PW doppler kaydı kapakçıkların uçlarına konularak diastolik dolumda maksimum akım hızları kaydedildi. Sol V dolumu sırasında kaydedilen ilk yüksek akım dalgası E dalgası olup sol V'ün diastol sırasında erken ve pasif dolumu olarak alındı. Mitral kapaktan diastol sırasında kaydedilen ikinci akım dalgası ise A dalgası olup sol atriumun kasılmasına bağlı olarak sol V'ün geç dolumu olarak alındı (Şekil 3.3). Sistolik ve diastolik fonksiyonlar ardışık olarak en az üç kez kaydedildi ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.



Şekil 3.3. PW doppler ile transmitral E ve A dalgaları.

DD EKO yöntemi ile diastolik fonksiyonların ve her iki ventrikülün MPI'nin değerlendirilmesi için gerekli zaman aralıkları ölçümleri; PWDD modu kullanılarak yapıldı. Bunun için apikal uzun ekseninde imleç mitral kapak düzeyinde lateral ve medial, triküspit kapak düzeyinde lateral ve medial, interventriküler septum düzeyinde orta ve bazal, sol V ve sağ V lateral duvar segmentinde iken olmak üzere toplam sekiz bölgeden kayıtlar alındı (Şekil 3.4).



**Şekil 3.4.** DD EKO yöntemi ile kayıtları alınan bölgeler temsili.

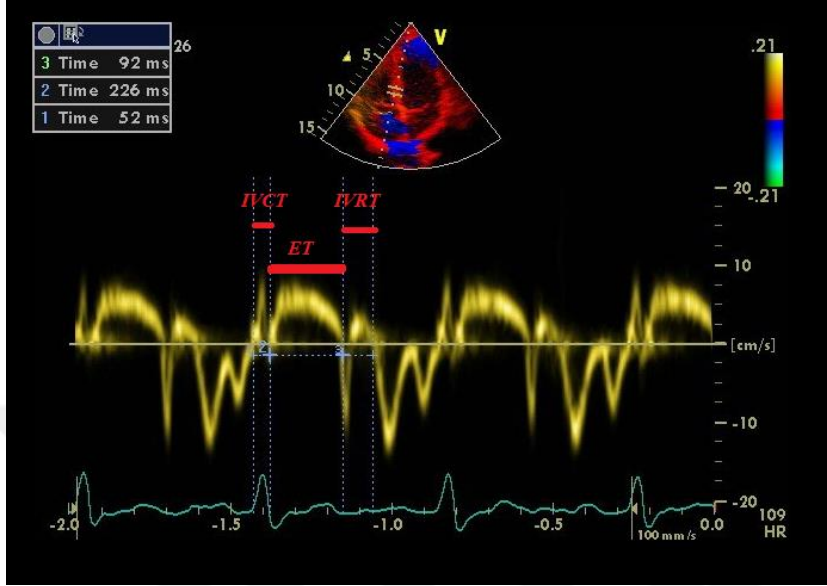
(RV=sağ V, LV=sol V, RA=sağ atrium, LA=sol atrium, IVS=interventriküler septum, MV=mitral kapak, TV=triküspit kapak, IAS=interatrial septum, 1=sol V lateral duvar, 2=mitral lateral, 3=mitral medial, 4=triküspit medial, 5=interventriküler septum bazal, 6=interventriküler septum orta, 7=triküspit lateral, 8=sağ ventrikül lateral)

DD EKO yöntemi ile üç farklı akım dalgası kaydedildi;

- **S** dalgası, sistol sırasında apekse doğru gelen pozitif dalgadır, ventrikül ejeksiyonunu gösterir.
- **E'** dalgası, hızlı ve pasif diastolik dolumu gösteren negatif dalgadır. St EKO parametresi ile karışmaması için literatürde "üssü (´)" işareti ile birlikte tanımlanır.
- **A'** dalgası, atrium kasılmasını tanımlayan yine aynı şekilde üssü işareti ile kodlanan diastolik dalgadır.

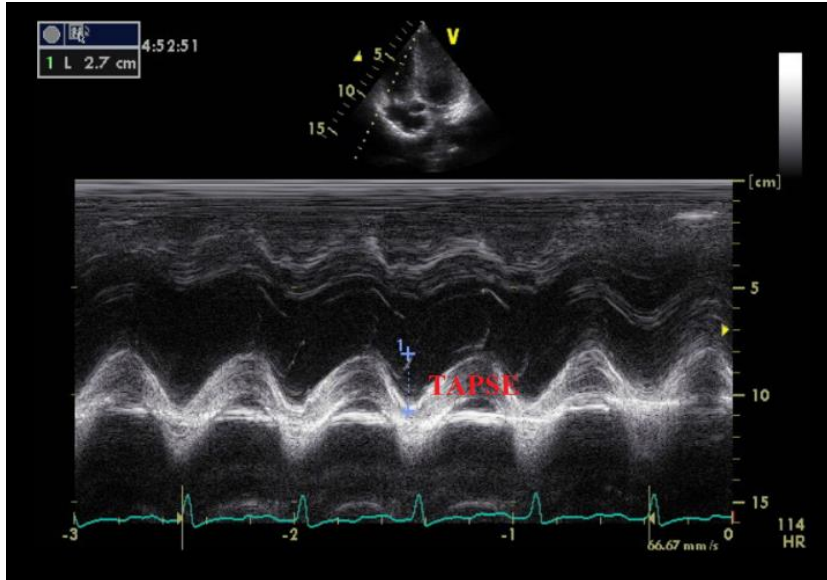
Hastaların DD EKO verilerinin karşılaştırılması kontrol grubunun DD EKO verileri ile yapıldı. Yine her iki grupta görüntü alınan tüm karelerden MPI hesaplandı (Şekil 3.5). Bu işlem sırasında IVCT sistolde, mitral kapak kapanmasından (A' dalgası sonu) aort kapağı açılmasına kadar geçen süre (Sol V ejeksiyonu başlangıcı-S dalgası başlangıcı) olarak; IVRT ise aort kapağı kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre olarak alındı. Ejeksiyon time (ET) ise S dalgasının başlangıcından sonuna kadar geçen süre

olarak alındı. Ölçümler birbirini izleyen en az üç döngüde yapıldı ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.



Şekil 3.5. Örnek bir DD EKO görüntü alma ve IVS bazal segmentte MPI hesaplama.  $\frac{(IVCT+IVRT)}{ET} = MPI$

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirmek için hasta ve kontrol grubundan TAPSE kaydı da alınmaya çalışıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Örnek bir TAPSE ölçümü.

### 3.9. Metot

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (ort), standart sapma (SS) ve medyan, minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik testinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç grubun parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için Tukey testi kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapılmıştır. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. 'p değerleri' 0,05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Olgular, hasta ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Hasta grubu da kardiyak MRG sonuçlarına göre  $T2^* < 20$  (Grup 1) ve  $T2^* \geq 20$  (Grup 2) iki gruba ayrıldı. Bu üç grupta verilerimiz anlamlı fark açısından karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  olması anlamlı kabul edildi. ‘ $p^*$ ’ değeri Grup 2 ile, ‘ $p^\#$ ’ değeri ise kontrol grubu ile anlamlılığı simgeler olarak kabul edildi.

Eksik verisi olanlar istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

**Tablo 4.1.** Olguların yaş, boy, ağırlık, BKİ verileri.

	<b>MR Grup 1</b> $T2^* < 20$ n=26	<b>MR Grup 2</b> $T2^* \geq 20$ n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>Cinsiyet</b>	17K/9E	15K/18E	9K/15E
<b>Yaş</b> ort yıl (min-max)	24,5 (13,5-41,9) <b><math>p^* = 0.009</math></b> <b><math>p^\# = 0.142</math> AD</b>	18 (10,5-36,9) <b><math>p^\# = 0.052</math> AD</b>	22,2 (15,6-33)
<b>Boy</b> ort $\pm$ SS cm	156,9 $\pm$ 8,8	160,1 $\pm$ 12,8	
<b>Ağırlık</b> ort $\pm$ SS kg	49,6 $\pm$ 8,8	54,8 $\pm$ 14,2	
<b>BKİ</b> ort $\pm$ SS kg/m <sup>2</sup>	20,1 $\pm$ 2,5	21 $\pm$ 3,3	

(n=kişi sayısı, ort=ortalama, SS=standart sapma, BKİ=beden kitle indeksi,  $p^*$ = Grup 2 ile olan ilişki,  $p^\#$ = Kontrol ile olan ilişki, AD=anlamlı değil, p değeri<0.05 ise anlamlı).

Tablo 4.1 incelendiğinde çalışma kapsamına alınan hasta gruplarında Grup 1’in yaş ortalaması (24,5 yıl), Grup 2’nin yaş ortalamasına göre (18 yıl) yüksek bulundu ( $p=0.009$ ). Kontrol grubunun ise her iki hasta grubu ile anlamlı yaş farkı saptanmadı. Cinsiyet dağılımında gruplar arası fark saptanmadı. Hasta gruplarının ise BKİ, boy ve ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı.



**Tablo 4.2.** St EKO parametrelerinin gruplara göre dağılımı.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>AO</b> ort±SS (mm)	23,8±4,3 <b>p* = 0.397 AD</b> <b>p# = 0.038</b>	21,5±4,8 <b>p# = 0.000</b>	26,9±2
<b>LA</b> ort±SS (mm)	33,6±5,2	31±6,5	33,1±3,3
<b>AO/LA</b> ort±SS	0,71±0,1 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.005</b>	0,72±0,25 <b>p# = 0.001</b>	0,81±0,09
<b>IVSD</b> ort±SS (mm)	9,4±2,2	9,8±2,3	8,8±1,4
<b>LVEDD</b> ort±SS (mm)	46,1±8,7	48,1±5,4	46,4±4,2
<b>LVPWD</b> ort±SS (mm)	9,1±1,5	8,2±2,2	8,8±1,6
<b>IVSS</b> ort±SS (mm)	13,4±3,0	13,1±2,2	12,1±2,0
<b>LVS</b> ort±SS (mm)	30,1±5,4	29,0±4,4	29,8±4,2
<b>LVPWS</b> ort±SS (mm)	12,9±2,8	11,8±2,6	12,3±2,2
<b>EF</b> ort±SS (%)	64,9±10,3	70±6,2	66,3±6,0
<b>FS</b> ort±SS (%)	36,4±8,1	39,9±5,3	36,6±4,7
<b>PVMAX</b> ort±SS (m/sn)	1,07±0,12	1,14±0,22	1,06±0,13
<b>ME</b> ort±SS (m/sn)	1,01±0,17 <b>p* = 0.891 AD</b> <b>p# = 0.037</b>	0,99±0,19 <b>p# = 0.101 AD</b>	0,89±0,15
<b>MA</b> ort±SS (m/sn)	0,54±0,18	0,56±0,11	0,59±0,10
<b>ME/MA</b> ort±SS	1,92±0,50	1,72±0,54	1,63±0,50
<b>TE</b> ort±SS (m/sn)	0,59±0,17 <b>p* = 0.005</b> <b>p# = 0.641 AD</b>	0,72±0,14 <b>p# = 0.000</b>	0,55±0,10
<b>TA</b> ort±SS (m/sn)	0,48±0,12 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.188 AD</b>	0,51±0,12 <b>p# = 0.016</b>	0,42±0,07
<b>TE/TA</b> ort±SS	1,17±0,39	1,32±0,48	1,21±0,42
<b>AVMAX</b> ort±SS (m/sn)	1,33±0,17	1,22±0,20	1,28±0,15

(m/sn=metre/saniye)

Tablo 4.2’de MR grupları arasında St EKO parametrelerinin ortalamalarının anlamlılıkları irdelendi. AO ve AO/LA’de istatistiksel fark bulunmuş olup kontrol grubunun AO değerleri diğer hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (Grup 1 ile p=0.038, Grup 2 ile p=0.000). Kontrol grubunun AO/LA değerleri hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (Grup 1 ile p=0.005,

Grup 2 ile p=0.001). Grupların ME değerlerinin ortalamaları arasında fark olup kontrol grubunun ME değeri Grup 1'e göre (p=0.037) daha düşük bulundu. Grupların TE değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark olup Grup 2'nin TE ortalama değeri her iki gruba göre anlamlı (Grup 1 ile p=0.05, kontrol ile p=0.000) yüksek bulundu. TA değerleri ortalamalarında da gruplar arası anlamlı fark olup Grup 2'nin TA değerinin kontrol grubundan anlamlı yüksek (p=0.016) olduğu bulundu. LA, IVSD, LVEDD, LVPWD, IVSS, LVS, LVPWS, EF, FS, PVMAX ve AVMAX ortalamaları için gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.3.** DD EKO görüntülerinden mitral medial ölçümleri.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>MM E</b> ort±SS cm/sn	9,9±2,3 * <b>p = 0.000</b> # <b>p = 0.004</b>	13,8±4 <b>p# = 0.206 AD</b>	12,2±2,1
<b>MM A</b> ort±SS cm/sn	6,8±2,7 * <b>p = 0.009</b> # <b>p = 0.001</b>	8,9±2,1 <b>p# = 1.000 AD</b>	9,3±1,6
<b>MM S</b> ort±SS cm/sn	7,1±1,7 * <b>p = 0.001</b> # <b>p = 0.000</b>	8,7±1,4 <b>p# = 1.000 AD</b>	8,9±1,0
<b>MM E/A</b> ort±SS	1,62±0,55	1,66±0,68	1,35±0,34
<b>MM IVCT</b> ort±SS msn	66,8±13,0 * <b>p = 0.681 AD</b> # <b>p = 0.002</b>	70,9±15,1 <b>p# = 0.000</b>	53,9±8,2
<b>MM IVRT</b> ort±SS msn	72,7±14,3 * <b>p = 0.944 AD</b> # <b>p = 0.005</b>	74,6±10,8 <b>p# = 0.000</b>	61,2±6,2
<b>MM ET</b> ort±SS msn	270,1±23,4	274,3±26,1	279,0±29,1
<b>MM MPI</b> ort±SS	0,5±0,51 * <b>p = 1.000 AD</b> # <b>p = 0.004</b>	0,58±0,50 <b>p# = 0.000</b>	0,04±0,20
<b>MM E/E'</b> ort±SS	1,05±0,21	0,96±0,35	0,96±0,20

(cm/sn=santimetre/saniye, msn=milisaniye)

Tablo 4.3'te DD EKO görüntülerinden mitral medial parametreleri MR gruplarına göre değerlendirildi. MM E ortalamaları gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte, Grup 1'in MM E değerleri her iki gruba göre anlamlı (Grup 2 ile p=0.000, kontrol ile p=0.004) düşük bulundu. MM A ortalamaları değerleri

arasında anlamlı fark vardır ve Grup 1'in MM A değerleri her iki gruba göre (Grup 2 ile  $p=0.009$ , kontrol ile  $p=0.001$ ) düşük bulundu. MM S ortalamaları da gruplar arası farklılık gösterip Grup 1'in her iki gruba kıyasla (Grup 2 ile  $p=0.001$ , kontrol ile  $p=0.000$ ) daha düşük olduğu bulundu. MM IVCT ortalamaları hasta grubunda, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.002$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) göre uzamış bulundu. MM IVRT değerleri arasında da aynı şekilde hasta grupları, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.005$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) göre uzamış bulundu. Hasta gruplarının (Grup 1 ile  $p=0.004$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) MM MPI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. MM E/A, MM ET ve MM E/E' ortalamalarında gruplar arası fark saptanmadı.

**Tablo 4.4.** DD EKO görüntülerinden mitral lateral ölçümleri.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>ML E</b> ort±SS cm/sn	12,6±4,7 <b>p* = 0.000</b> <b>p# = 0.003</b>	17,9±4,4 <b>p# = 0.521 AD</b>	16,6±3,0
<b>ML A</b> ort±SS cm/sn	7,1±3,8 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.000</b>	7,7±2,3 <b>p# = 0.007</b>	10±1,7
<b>ML S</b> ort±SS cm/sn	8,8±2,9 <b>p* = 0.044</b> <b>p# = 0.046</b>	10,6±2,2 <b>p# = 1.000 AD</b>	10,7±1,9
<b>ML E/A</b> ort±SS	2,15±1,01 <b>p* = 0.425 AD</b> <b>p# = 0.144 AD</b>	2,52±0,87 <b>p# = 0.000</b>	1,70±0,43
<b>ML IVCT</b> ort±SS msn	67,0±12,7 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.001</b>	65,5±14,7 <b>p# = 0.007</b>	54,5±7,5
<b>ML IVRT</b> ort±SS msn	68,7±11,1 <b>p* = 0.986 AD</b> <b>p# = 0.047</b>	69,2±12,6 <b>p# = 0.028</b>	60,9±9,8
<b>ML ET</b> ort±SS msn	271,8±27,5	276,5±26,3	282,1±30,7
<b>ML MPI</b> ort±SS	0,50±0,08 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.000</b>	0,49±0,10 <b>p# = 0.001</b>	0,41±0,06
<b>ML E/E'</b> ort±SS	0,89±0,35 <b>p* = 0.001</b> <b>p# = 0.000</b>	0,62±0,31 <b>p# = 1.000 AD</b>	0,55±0,13

Tablo 4.4'te DD EKO görüntülerinden mitral lateral parametreleri MR gruplarına göre değerlendirildi. ML E ortalamalarına göre Grup 1, her iki gruptan

(Grup 2 ile  $p=0.000$ , kontrol ile  $p=0.003$ ) anlamlı düşük bulundu. Kontrol grubunun ML A ortalamaları her iki gruba (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.007$ ) göre yüksek bulundu. Grup 1'in ML S ortalamaları diğer iki gruba (Grup 2 ile  $p=0.044$ , kontrol ile  $p=0.046$ ) göre düşük saptandı. Kontrol grubunun ML E/A ortalaması Grup 2'ye göre daha düşük saptandı (Grup 1 ile  $p=0.144$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ). ML IVCT ortalama değerleri her iki hasta grubunda, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.001$ , Grup 2 ile  $p=0.007$ ) göre uzamış bulundu. Aynı şekilde her iki hasta grubunun ML IVRT değerleri, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.047$ , Grup 2 ile  $p=0.028$ ) göre uzamış saptandı. ML MPI değerlerinin ortalamaları hasta gruplarında (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.001$ ), kontrol grubuna göre yüksek saptandı. ML E/E' ortalamaları Grup 1'de (Grup 2 ile  $p=0.001$ , kontrol ile  $p=0.000$ ) daha yüksek bulundu. ML ET ortalamaları arasında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.5.** DD EKO görüntülerinden sol V lateral ölçümleri.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>LVL E</b> ort±SS cm/sn	11,6±4,0 <b>p* = 0.000</b> <b>p# = 0.113 AD</b>	16,8±4,8 <b>p# = 0.044</b>	14±3,2
<b>LVL A</b> ort±SS cm/sn	6,5±3,1 <b>p* = 0.389 AD</b> <b>p# = 0.015</b>	7,6±2,3 <b>p# = 0.474 AD</b>	8,3±1,7
<b>LVL S</b> ort±SS cm/sn	7,4±2,7 <b>p* = 0.022</b> <b>p# = 0.038</b>	9,5±2,9 <b>p# = 1.000 AD</b>	9,3±2,3
<b>LVL E/A</b> ort±SS	2,28±1,30 <b>p* = 0.919 AD</b> <b>p# = 0.235 AD</b>	2,49±1,15 <b>p# = 0.015</b>	1,76±0,52
<b>LVL IVCT</b> ort±SS msn	60,1±14,0 <b>p* = 0.166 AD</b> <b>p# = 0.169 AD</b>	65,2±10,1 <b>p# = 0.000</b>	52,7±8,4
<b>LVL IVRT</b> ort±SS msn	70,8±12,6 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.127 AD</b>	72,4±9,2 <b>p# = 0.020</b>	64,3±11,1
<b>LVL ET</b> ort±SS msn	274,1±33,6	277,2±23,7	276,4±29,9
<b>LVL MPI</b> ort±SS	0,49±0,11 <b>p* = 0.421 AD</b> <b>p# = 0.126 AD</b>	0,50±0,07 <b>p# = 0.001</b>	0,43±0,06

Tablo 4.5'te DD EKO görüntülemelerinden sol V lateral parametreleri MR gruplarına göre değerlendirildi. LVL E ortalamaları için Grup 2, diğer gruplara (Grup 1 ile p=0.000, kontrol ile p=0.044) göre daha yüksek bulundu. Kontrol grubunun LVL A ortalamaları (Grup 1 ile p=0.015, Grup 2 ile p=0.474) Grup 1'e göre daha yüksek bulundu. LVL S ortalamaları açısından Grup 1, her iki gruba göre (Grup 2 ile p=0.022, kontrol ile p=0.038) düşük bulundu. LVL E/A oranları arasında anlamlı fark olup Grup 2, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.919, kontrol ile p=0.015) göre yüksek bulundu. Grup 2'nin kontrol grubuna göre LVL IVCT değerleri uzamış bulundu (Grup 1 ile p=0.166, kontrol ile p=0.000). LVL IVRT ortalamaları açısından Grup 2, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.127, Grup 2 ile p=0.020) göre uzamış bulundu. LVL MPI ortalamaları açısından Grup 2, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.126, Grup 2 ile p=0.001) göre anlamlı yüksek bulundu. LVL ET ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.6.** DD EKO görüntülerinden interventriküler septum bazal ölçümleri.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>IVSB E</b> ort±SS cm/sn	10,3±2,8 <b>p* = 0.003</b> <b>p# = 0.210 AD</b>	13,2±2,8 <b>p# = 0.228 AD</b>	12,2±2,1
<b>IVSB A</b> ort±SS cm/sn	6,8±2,2 <b>p* = 0.776 AD</b> <b>p# = 0.003</b>	8±2,4 <b>p# = 0.037</b>	9,3±1,6
<b>IVSB S</b> ort±SS cm/sn	7,7±1,3 <b>p* = 0.001</b> <b>p# = 0.053 AD</b>	9,6±1,4 <b>p# = 0.429 AD</b>	8,9±1,0
<b>IVSB E/A</b> ort±SS	1,67±0,61 <b>p* = 0.799 AD</b> <b>p# = 0.183 AD</b>	1,79±0,62 <b>p# = 0.017</b>	1,35±0,34
<b>IVSB IVCT</b> ort±SS msn	72,7±12,9 <b>p* = 0.276 AD</b> <b>p# = 0.000</b>	67,3±10,0 <b>p# = 0.000</b>	53,9±8,2
<b>IVSB IVRT</b> ort±SS msn	74±10,4 <b>p* = 0.925 AD</b> <b>p# = 0.002</b>	71,9±11,5 <b>p# = 0.002</b>	61,2±6,2
<b>IVSB ET</b> ort±SS msn	263,9±26,8	272,1±24,1	279,0±29,1
<b>IVSB MPI</b> ort±SS	0,56±0,11 <b>p* = 0.746 AD</b> <b>p# = 0.000</b>	0,52±0,08 <b>p# = 0.000</b>	0,42±0,06

Tablo 4.6’da DD EKO görüntülemelerinden interventriküler septum bazal parametreleri MR gruplarına göre değerlendirildi. IVSB E ortalamalarında Grup 1 (Grup 2 ile p=0.003, kontrol ile p=0.210), Grup 2’ye göre daha düşük bulundu. IVSB A ortalamalarında kontrol grubu her iki gruba (Grup 1 ile p=0.003, Grup 2 ile p=0.037) göre yüksek bulundu. IVSB S ortalamalarında Grup 1 (Grup 2 ile p=0.001, kontrol ile p=0.053), Grup 2’ye göre daha düşük bulundu. Kontrol grubunun IVSB E/A ortalaması (Grup 1 ile p=0.183, Grup 2 ile p=0.017), Grup 2’ye göre daha düşük bulundu. Hasta gruplarının IVSB IVCT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.000) göre uzamış bulundu. Hasta gruplarının IVSB IVRT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.002, Grup 2 ile p=0.002) göre uzamış bulundu. Her iki hasta grubu (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.000) IVSB MPI ortalamaları, kontrol grubunun ortalamalarına göre anlamlı yüksek saptandı. IVSB ET ortalamalarında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.7.** DD EKO görüntülerinden interventriküler septum orta ölçümleri.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>IVSO E</b> ort±SS cm/sn	9,5±1,9 <b>p* = 0.001</b> <b>p# = 0.001</b>	11,9±2,6 <b>p# = 1.000 AD</b>	12,2±2,4
<b>IVSO A</b> ort±SS cm/sn	5,2±1,8 <b>p* = 0.129 AD</b> <b>p# = 0.000</b>	6,5±1,6 <b>p# = 0.001</b>	8,2±1,2
<b>IVSO S</b> ort±SS cm/sn	5,8±1,1 <b>p* = 0.001</b> <b>p# = 0.000</b>	7,3±1,1 <b>p# = 0.181 AD</b>	7,9±0,9
<b>IVSO E/A</b> ort±SS	2,02±0,69 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.009</b>	1,99±0,76 <b>p# = 0.014</b>	1,51±0,38
<b>IVSO IVCT</b> ort±SS msn	67,9±11,2 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.002</b>	70±11,5 <b>p# = 0.000</b>	57,0±9,9
<b>IVSO IVRT</b> ort±SS msn	79±11,2 <b>p* = 0.347 AD</b> <b>p# = 0.001</b>	73,5±13,5 <b>p# = 0.074 AD</b>	66,7±10,2
<b>IVSO ET</b> ort±SS msn	272,2±27,3	274,5±27,1	274,2±26,1
<b>IVSO MPI</b> ort±SS	0,55±0,10 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.001</b>	0,53±0,09 <b>p# = 0.011</b>	0,45±0,07

Tablo 4.7’de DD EKO görüntülemelerinden interventriküler septum orta parametreleri MR gruplarına göre değerlendirildi. IVSO E değerleri Grup 1’de diğer iki gruba (Grup 2 ile  $p=0.001$ , kontrol ile  $p=0.001$ ) göre düşük bulundu. IVSO A değerleri kontrol grubunda diğer iki gruba (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.001$ ) göre yüksek bulundu. IVSO S ortalamaları her iki gruba (Grup 2 ile  $p=0.001$ , kontrol ile  $p=0.000$ ) göre düşük bulundu. Kontrol grubunun IVSO E/A ortalamaları hasta gruplarına (Grup 1 ile  $p=0.009$ , Grup 2 ile  $p=0.014$ ) göre düşük saptandı. Hasta gruplarının IVSO IVCT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.002$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) göre uzamış saptandı. IVSO IVRT ortalamaları arasında ise Grup 1, kontrol grubundan (Grup 1 ile  $p=0.001$ , Grup 2 ile  $p=0.074$ ) anlamlı uzamış saptandı. Hasta gruplarının IVSO MPI ortalamaları, kontrol grubuna göre (Grup 1 ile  $p=0.001$ , Grup 2 ile  $p=0.011$ ) anlamlı yüksek saptandı. IVSO ET ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.8.** DD EKO görüntülerinden sağ V lateral ölçümleri.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>RVL E</b> ort±SS cm/sn	13±3,0	14,4±3,7	14,6±2,5
<b>RVL A</b> ort±SS cm/sn	12,3±4,5	13,1±3,8	13,3±3,1
<b>RVL S</b> ort±SS cm/sn	12,0±2,5	13,2±2,7	12,9±2,1
<b>RVL E/A</b> ort±SS	1,22±0,66	1,19±0,42	1,17±0,36
<b>RVL IVCT</b> ort±SS msn	69,1±11,9 <b>p* = 0.979 AD</b> <b>p# = 0.042</b>	69,8±11,7 <b>p# = 0.022</b>	60,7±12,3
<b>RVL IVRT</b> ort±SS msn	73,3±12,7 <b>p* = 0.470 AD</b> <b>p# = 0.022</b>	68,9±13,5 <b>p# = 0.554 AD</b>	65,0±9,3
<b>RVL ET</b> ort±SS msn	282,8±31,3	267,0±25,1	279,4±27,4
<b>RVL MPI</b> ort±SS	0,51±0,08 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.109 AD</b>	0,53±0,11 <b>p# = 0.032</b>	0,45±0,09

Tablo 4.8’de DD EKO görüntülemelerinden sağ V lateral parametreleri MR gruplarına göre değerlendirildi. Hasta gruplarının RVL IVCT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.042$ , Grup 2 ile  $p=0.022$ ) göre anlamlı uzamış saptandı. Grup 1 RVL IVRT ortalaması, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.022$ , Grup 2 ile

p=0.554) göre uzamış bulundu. Grup 2'nin RVL MPI ortalaması (Grup 1 ile p=0.109, Grup 2 ile p=0.032) sadece kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. RVL E, RVL A, RVL S, RVL E/A ve RVL ET ortalamaları açısından gruplar arası fark saptanmadı.

**Tablo 4.9.** DD EKO görüntülerinden triküspit lateral ölçümleri.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>TL E</b> ort±SS cm/sn	13±3,7 <b>p* = 0.001</b> <b>p# = 0.377 AD</b>	15,6±3,1 <b>p# = 0.134 AD</b>	14±2,0
<b>TL A</b> ort±SS cm/sn	13,3±4,3	14,3±4,6	12,0±2,7
<b>TL S</b> ort±SS cm/sn	13,5±3,3 <b>p* = 0.194 AD</b> <b>p# = 0.987 AD</b>	15,0±2,5 <b>p# = 0.022</b>	13,3±1,9
<b>TL E/A</b> ort±SS	1,03±0,27	1,20±0,45	1,22±0,35
<b>TL IVCT</b> ort±SS msn	68,2±13,3 <b>p* = 1.000 AD</b> <b>p# = 0.000</b>	68,1±11,3 <b>p# = 0.000</b>	54,7±10,2
<b>TL IVRT</b> ort±SS msn	73,2±11,0 <b>p* = 0.619 AD</b> <b>p# = 0.002</b>	69,3±14,8 <b>p# = 0.209 AD</b>	63,4±7,5
<b>TL ET</b> ort±SS msn	282,7±31,2	269,1±27,5	277,3±23,4
<b>TL MPI</b> ort±SS	0,50±0,07 <b>p* = 0.938 AD</b> <b>p# = 0.000</b>	0,52±0,10 <b>p# = 0.001</b>	0,43±0,05
<b>TL E/E'</b> ort±SS	0,47±0,14	0,49±0,18	0,40±0,08

Tablo 4.9'da DD EKO görüntülemelerinden triküspit lateral parametreleri MR gruplarına göre değerlendirildi. TL E ortalamalarında Grup 1 (Grup 2 ile p=0.001, kontrol ile p=0.377), Grup 2'ye göre düşük saptandı. TL S ortalamaları açısından anlamlı fark olup kontrol grubunun TL S değeri (Grup 1 ile p=0.987, Grup 2 ile p=0.022), Grup 2'ye göre daha düşük bulundu. Hasta gruplarının TL IVCT değerleri, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.000) göre uzamış bulundu. Grup 1 TL IVRT ortalaması, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.002, Grup 2 ile p=0.209) göre uzamış bulundu. Her iki hasta grubu TL MPI ortalamaları (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.001), kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. TL A, TL E/A, TL ET, TL E/E' ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.



**Tablo 4.10.** DD EKO görüntülerinden triküspit medial ve TAPSE ölçümleri.

	<b>MR Grup 1</b> T2 < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>TM E</b> ort±SS cm/sn	12,2±2,8	13,6±3,2	12,3±2,1
<b>TM A</b> ort±SS cm/sn	7,6±3,1	9,8±4,0	9,4±1,6
<b>TM S</b> ort±SS cm/sn	9,3±1,8	10,2±1,9	9±1,1
<b>TM E/A</b> ort±SS	1,79±0,61	1,60±0,67	1,34±0,34
<b>TM IVCT</b> ort±SS ms	74,4±11,8 <b>p<sup>*</sup> = 1.000 AD</b> <b>p<sup>#</sup> = 0.000</b>	69,8±12,6 <b>p<sup>#</sup> = 0.001</b>	54,2±8,6
<b>TM IVRT</b> ort±SS ms	69,8±13,7 <b>p<sup>*</sup> = 1.000 AD</b> <b>p<sup>#</sup> = 0.228 AD</b>	73,3±13,2 <b>p<sup>#</sup> = 0.003</b>	61,2±6,2
<b>TM ET</b> ort±SS ms	268,3±28,6	277,4±28,6	280,5±28,2
<b>TM MPI</b> ort±SS	0,54±0,10 <b>p<sup>*</sup> = 1.000 AD</b> <b>p<sup>#</sup> = 0.002</b>	0,52±0,11 <b>p<sup>#</sup> = 0.001</b>	0,42±0,06
<b>TM E/E'</b> ort±SS	0,53±0,10 <b>p<sup>*</sup> = 1.000 AD</b> <b>p<sup>#</sup> = 0.336 AD</b>	0,61±0,25 <b>p<sup>#</sup> = 0.031</b>	0,46±0,12
<b>TAPSE</b> ort±SS mm	22,9±3,8	24,9±4,8	23,9±2,5

Tablo 4.10'da DD EKO görüntülemelerinden triküspit medial ve TAPSE ölçümü parametreleri MR gruplarına göre değerlendirildi. Hasta gruplarının TM IVCT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.001) göre uzamış saptandı. Grup 2 TM IVRT ortalaması, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.228, Grup 2 ile p=0.003) göre uzamış saptandı. Her iki hasta grubu TM MPI ortalamaları (Grup 1 ile p=0.002, Grup 2 ile p=0.001), kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Kontrol grubunun TM E/E' ortalamaları (Grup 1 ile p=0.336, Grup 2 ile p=0.031), Grup 2'ye göre daha düşük bulundu. Gruplar TM E, TM A, TM S, TM E/A, TM ET, TAPSE ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.11.** Hemogram, nt-proBNP, CK-MB, nt-proANP ve copeptinin ölçümlerinin gruplara göre dağılımı.

	<b>MR Grup 1</b> T2* < 20 n=26	<b>MR Grup 2</b> T2 ≥ 20 n=33	<b>Kontrol</b> n=24
<b>Hemoglobin</b> gr/dL ort±SS	10,2±1,5 <b>p*</b> = <b>0.180 AD</b> <b>p#</b> = <b>0.000</b>	9,6±0,6 <b>p#</b> = <b>0.000</b>	14,1±1,2
<b>Nt-ProBNP</b> ort±SS pg/mL	136,6±140,3 <b>p*</b> = <b>1.000 AD</b> <b>p#</b> = <b>0.000</b>	163,5±213,2 <b>p#</b> = <b>0.000</b>	36,1±33,5
<b>CK-MB</b> ort±SS ng/mL	1,68±3,75	0,88±0,50	0,93±1,68
<b>Nt-ProANP</b> ort±SS pg/mL	211,3±162,9	167,8±122,9	110,1±48,4
<b>Copeptin</b> ort±SS pg/mL	23,9±17,3	30,9±25,9	33,3±14,7

(gr/dL=gram/desilitre, pg/mL=pikogram/mililitre, ng/mL=nanogram/mililitre)

Tablo 4.11’de görüldüğü üzere grupların hemoglobin değerleri arasında anlamlı ilişki olup kontrol grubu hasta gruplarından (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.000) yüksek saptandı. Kontrol grubunun nt-proBNP ortalamaları hasta gruplarına (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.000) göre düşük bulundu. CK-MB, nt-proANP ve copeptin ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Çalışılan us-TrI değerleri açısından sadece iki hastada normalin üstünde değerleri vardı. Bu hastalardan birisinin T2\* MRG sonucu 41,47, diğerinin ise 10.23’tü ve aktif kardiyak yakınmaları da yoktu. Kontrol grubunun ise us-TrI değerleri normal aralıkta ölçüldü. Bu nedenle karşılaştırmaya alınmadı.

#### 4.1. Korelasyonlar

A. Hasta grubunun (Grup 1 + Grup 2) MR sonuçları ile DD EKO verilerinin ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu incelendi.

a) Hasta grubunun (Grup 1 + Grup 2) MR sonuçları ile DD EKO sonuçlarının korelasyonları.

**Tablo 4.12.** Hasta grubunun (Grup 1 + Grup 2) DD EKO parametrelerinin MR sonuçları ile anlamlı (anlamlı olmayanlar tabloya alınmamıştır) korele olanlarının değerleri.

	MR (n=59)	
	P	$r_s$
MM S n=48	.002	.444
MM E n=48	.001	.464
MM A n=48	.000	.499
ML S n=52	.042	.283
ML E n=52	.000	.468
ML E/E' n=49	.001	-.468
LVL S n=49	.024	.323
LVL E n=49	.002	.434
IVSB S n=35	.005	.463
IVSB E n=35	.021	.389
IVSO S n=50	.000	.502
IVSO E n=50	.001	.465
IVSO A n=50	.005	.394
TL E n=52	.000	.482
TM A n=28	.020	.436
TAPSE n=39	.020	.373

( $r_s$  = korelasyon katsayısı,  $r_s < 0.29$  çok zayıf, 0.30-0.49 ise zayıf, 0.50-0.69 ise orta, 0.70-0.89 yüksek, 0.90-1 ise çok yüksek korele kabul edilmiştir)

Sadece hasta grubunun verilerinin analizinin sunulduğu Tablo 4.12’de MR sonuçları ile anlamlı korelasyonları bulunan DD EKO parametreleri tabloda sunulmaktadır. Buna göre;

1. MR ile MM S arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,444$ ;  $p=0,002$ ).

2. MR ile MM E arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,464$ ;  $p=0,001$ ).
3. MR ile MM A arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,499$ ;  $p<0,001$ ).
4. MR ile ML S arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve çok zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,283$ ;  $p=0,042$ ).
5. MR ile ML E arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,468$ ;  $p<0,001$ ).
6. MR ile ML E/E' arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=-0,468$ ;  $p=0,001$ ).
7. MR ile LVL S arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,323$ ;  $p=0,024$ ).
8. MR ile LVL E arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,434$ ;  $p=0,002$ ).
9. MR ile IVSB S arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,463$ ;  $p=0,005$ ).
10. MR ile IVSB E arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,389$ ;  $p=0,021$ ).
11. MR ile IVSO S arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve orta derecede bir ilişki saptandı ( $r_s=0,502$ ;  $p<0,001$ ).
12. MR ile IVSO E arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,465$ ;  $p=0,001$ ).
13. MR ile IVSO A arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,394$ ;  $p=0,005$ ).
14. MR ile TL E arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,482$ ;  $p<0,001$ ).
15. MR ile TM A arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,436$ ;  $p=0,020$ ).
16. MR ile TAPSE arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki saptandı ( $r_s=0,373$ ;  $p=0,020$ ).

- b) Hasta grubunun (Grup 1 + Grup 2) MR sonuçları ile biyokimyasal parametrelerin sonuçlarının korelasyonları.

**Tablo 4.13.** Hasta grubunun (Grup 1 + Grup 2) biyokimyasal belirteç sonuçlarının MR sonuçları ile korelasyonu.

	MR (Grup 1 + Grup 2) n=59	
	p	r <sub>s</sub>
<b>Copeptin</b> n=42	.547 AD	-
<b>CK-MB</b> n=58	.366 AD	-
<b>Nt-proBNP</b> n=57	.535 AD	-
<b>Nt-proANP</b> n=55	.495 AD	-

Tablo 4.13'te hasta grubunun (Grup 1 ve Grup 2) biyokimyasal parametrelerin MR sonuçları ile korelasyonu irdelendi. Belirteçlerin hasta grubunda (Grup 1 ve Grup 2'de) MR sonuçları ile anlamlı korelasyonu saptanmadı.

- c) Hasta grubunun (Grup 1 + Grup 2) ve kontrol grubunun tamamı arasında biyokimyasal parametrelerinin birbiri ile olan korelasyonu.

**Tablo 4.14.** Tüm gruplarda (Hasta + Kontrol) değerlendirilebilen biyokimyasal belirteçlerin birbirleri ile olan korelasyonu.

	Copeptin	CK-MB	Nt-proBNP	Nt-proANP
<b>Copeptin</b>	✘	p = .651 AD n = 63	p = .082 AD n = 62	p = .980 AD n = 61
<b>CK-MB</b>	p = .651 AD n = 63	✘	p = .013 r <sub>s</sub> = .274 n = 81	p = .019 r <sub>s</sub> = .267 n = 77
<b>Nt-proBNP</b>	p = .082 AD n = 62	p = .013 r <sub>s</sub> = .274 n = 81	✘	p = .005 r <sub>s</sub> = .322 n = 76
<b>Nt-proANP</b>	p = .980 AD n = 61	p = .019 r <sub>s</sub> = .267 n = 77	p = .005 r <sub>s</sub> = .322 n = 76	✘

Tablo 4.14'te grup ayrımı gözetmeksizin (hasta + kontrol) biyokimyasal parametrelerin korelasyonu irdelendi. Buna göre;

1. CK MB ile nt-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir korelasyon saptandı ( $r_s=0,274$ ;  $p=0,013$ ).
2. CK MB ile nt-proANP arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir korelasyon saptandı ( $r_s=0,267$ ;  $p=0,019$ ).
3. Nt-proANP ile nt-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve zayıf bir korelasyon saptandı ( $r_s=0,322$ ;  $p=0,005$ ).

**B.** Sadece T2\* MRG sonucu 20'nin altında olan gruptaki (Grup 1'deki) biyokimyasal parametrelerinin ve DD EKO verilerinin korelasyonu incelendi.

**a)** Grup 1'in MR sonuçları ile DD EKO sonuçlarının korelasyonları.

**Tablo 4.15.** Sadece Grup 1'de yer alan hastaların DD EKO parametrelerinin MR sonuçları ile anlamlı (anlamlı olmayanlar tabloya alınmamıştır) korele olanlarının değerleri.

	MR n=26	
	p	$r_s$
<b>RVL IVRT</b> n= 25	.019	-.466
<b>TAPSE</b> n= 22	.047	.427

Tablo 4.15'te Grup 1 ( $T2^* < 20$ )'de yer alan hastaların MR sonuçları ile DD EKO parametreleri korelasyonuna bakıldığında sadece iki parametrede anlamlı korelasyon saptandı. Bunlar;

1. MR sonucu ile RVL IVRT arasında anlamlı, negatif, zayıf korelasyon saptandı. ( $r_s=-0,466$ ;  $p=0,019$ )
2. MR sonucu ile TAPSE arasında anlamlı, pozitif, zayıf korelasyon saptandı. ( $r_s=0,427$ ;  $p=0,047$ )

b) Grup 1'in MR sonuçları ile biyokimyasal parametrelerin sonuçlarının korelasyonları.

**Tablo 4.16.** Grup 1'de yer alan hastaların biyokimyasal belirteç sonuçlarının MR sonuçları ile korelasyonu.

	MR (Grup 1) n=26	
	p	r <sub>s</sub>
<b>Copeptin</b> n=21	.134 AD	-
<b>CK-MB</b> n=26	.249 AD	-
<b>Nt-proBNP</b> n=25	.027	-.442
<b>Nt-proANP</b> n=25	.451 AD	-

Tablo 4.16'da sadece Grup 1'de yer alan hastaların MR sonuçları ile korelasyonu gösterilmektedir. Buna göre; sadece T2\*<20 grupta MR sonuçları ile nt-proBNP arasında anlamlı, negatif ve zayıf bir ilişki saptandı (r<sub>s</sub>=-0,442; p=0,027).

c) Grup 1'in biyokimyasal parametrelerinin birbiri ile olan korelasyonu.

**Tablo 4.17.** Sadece Grup 1'de yer alan hastaların biyokimyasal belirteç sonuçlarının birbirleri ile olan korelasyonu.

	Copeptin	CK-MB	Nt-proBNP	Nt-proANP
Copeptin	×	p = .902 AD n = 21	p = .533 AD n = 20	p = .345 AD n = 20
CK-MB	p = .902 AD n = 21	×	p = .092 AD n = 25	p = .007 r <sub>s</sub> = .523 n = 25
Nt-proBNP	p = .533 AD n = 20	p = .092 AD n = 25	×	p = .225 AD n = 24
Nt-proANP	p = .345 AD n = 20	p = .007 r <sub>s</sub> = .523 n = 25	p = .225 AD n = 24	×

Tablo 4.17'de sadece Grup 1'de (T2\*<20) yer alan hastaların biyokimyasal parametrelerinin korelasyonu gösterilmektedir. Buna göre; T2\*<20 grupta sadece CK MB ile nt-proANP arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve orta derecede bir korelasyon saptandı (r<sub>s</sub>=0,523; p=0,007).

## 5. TARTIŞMA

Talasemi hastalığı, dünya üzerinde en sık bulunan tek gen hastalıklarından biri olup hemoglobinopatiler arasında değerlendirilmektedir ve ülkemizde de sık görülmektedir [1].

Beta talasemi major hastalığında günümüzde gen tedavileri araştırılsa da halen en geçerli tedavisi kök hücre naklidir. Kök hücre nakli yapılamadığı durumlarda hasta, aneminin kronik etkilerinden korunmalıdır, bu da düzenli transfüzyon yapılması ile mümkün olmaktadır [14]. Düzenli transfüzyonlar yaşam boyu olur ve kümülatif etkisi düşünüldüğünde, demirin organizmada birikimi çok yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bu durumu engellemek için son 30 yıldır şelatörler kullanılmaktadır. Şelatör tedavisine rağmen birikebilen demir, vücuttan efektif uzaklaştırılmazsa kalp, karaciğer ve endokrin organlar başta olmak üzere tüm organlara zarar verir [23].

Kalpte biriken demirin toksik etkileri bu hastalarda, şelatör sonrası dönemde bile halen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturmaktadır [36]. Demirin oluşturduğu oksidan stres kalpte yetmezliğe, ileti bozukluğuna, kardiye ve kardiyomyopatiye neden olabilmektedir [38]. Bu etkiler günümüzde çoğunlukla 2.-3. dekattan sonra görülmektedir. Bu yüzden, belirli aralıklarla kalpte demir birikiminin ölçülmesi ve demirin toksik etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kalpte demir birikiminin tayini için günümüzde en güvenilir yöntem kardiyak T2\* MRG'dir [55]. Sonuç, 20 ms'nin üzerinde ise 'kalpte toksik düzeyde demir birikimi yok' olarak yorumlanır. 20 ms'nin altında ne kadar rakam küçükse o kadar şiddetli demir birikimi olarak yorumlanır ve bu durum kardiyak olaylar açısından artmış risk oluşturur [56].

Demirin kalpte birikiminin yama tarzında oluşu ve kardiyak olaylar açısından artmış risk getirdiği bilinse de hangi ölçüde ne kadar risk getirdiği veya hastanın hemodinamik açıdan güncel durumu sadece kardiyak T2\* MRG değerlendirmesi ile anlaşılabilir [57]. Kalbin fonksiyonel ve yapısal durumunun değerlendirilmesi için non-invaziv olarak transtorasik EKO, ileti durumunun değerlendirilmesi için EKG ve holter kayıtlarının alınması kullanılmaktadır.



Bunlara ilave olarak da kardiyak olaylarla ilintili olduğu kanıtlanan belirteçlerden hasta takiplerinde faydalanılmaktadır.

Gelişmiş EKO teknikleri sayesinde kalbin sistolik fonksiyonları (sol V için EF, FS; sağ V için TAPSE vs.) hakkında detaylı bilgi sahibi olunabilmektedir[135]. EKO çekim tekniklerinden PW doppler ile de diastolik fonksiyonlar hakkında fikir sahibi olunabilir ancak bu teknikle alınan görüntüler sıvı yükünden etkilenebilir [160]. Bunu aşmak için PWDD tekniği geliştirilmiş olup bu tekniğin hedef dokusu PW dopplerin aksine eritrositler değil kalbin kendi dokusudur. İmleç kalp üzerinde kayıt alınmak istenen dokunun üzerine konulur, cihazın gain (kazanç) ayarı azaltılır ve görüntüler alınır. Miyokardiyal hareketin baz alındığı bu teknikte kalbin apeksi kasılma döngüsü boyunca sabit olduğu için apeks hariç diğer bölgelerden değerlendirmeye daha uygun kayıtlar (mitral lateral, interventriküler septum orta, sağ V lateral vs.) alınır. Hedef alınan görüntü, dokunun kendisi olduğu için kayıtlar sıvı yükünden bağımsızdır ve teknik anlamda daha doğru sonuç vermektedir [2].

PWDD pencerelerinin her birisinde MPI (Tei indeksi) diye adlandırılan, hesaplanmasında sistolik ve diastolik parametrelerin birlikte kullanıldığı oran ölçülebilmektedir. Bu oranın artması halinde kardiyak disfonksiyon açısından hastanın değerlendirilmesi gerektiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [160, 163].

Manyetik rezonans görüntüleme ve EKO görüntülerinin yanı sıra bazı kardiyak belirteçler bu hastaların takibinde araştırılmıştır. Çeşitli sonuçlara ulaşılsa da bu hasta grubunda, AMI'ndeki troponin yükselmesi gibi halen geçerliliği yüksek bir belirteç bulunamamıştır. Endojen stres mekanizmalarının salınmasını tetiklediği düşünülen, AVP'in bir öncü peptiditi olan copeptin molekülü talasemi hastası olmayan popülasyonda AMI ve kalp yetmezliği başta olmak üzere farklı kardiyak klinik veren durumlarda çalışılmıştır [107]. Henüz literatürde talasemi hastalarının takibinde kullanılan kardiyak bir belirtecin olmaması ve güncel literatür tarandığında copeptinin umut vaat etmesi nedeni ile çalışmamızda copeptin düzeyi de ölçülmüştür.

Sonuç olarak, hasta grubunun MRG sonuçları ile hasta ve kontrol grubunun EKO ve biyokimyasal parametreleri sonuçları gruplar arası karşılaştırılmış,

korelasyonları değerlendirilmiştir. Hasta grubu MRG gruplarına göre iki gruba kategorize edilmiştir;  $T2^* < 20$  (Grup 1) ve  $T2^* \geq 20$  (Grup 2)'dir.

### **5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Dağılımı**

Grup 1 (n=26) ve Grup 2 (n=33)'nin, kontrol grubuna (n=24) göre yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı için anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 1'in yaş ortalaması Grup 2'den yüksek bulunmuştur. Literatüre uygun olup yaş arttıkça transfüzyon miktarlarının artması nedeni ile demir birikimi riskinin de artabileceği görüldü [23, 177]. Hasta gruplarının birbirleri ile boy, ağırlık ve beden kitle indeksleri için fark saptanmayıp olup hemogloblin değerleri açısından ise hasta grubu, kontrole göre düşük saptandı.

### **5.2. Konvansiyonel Eko Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Mitral E değeri, Grup 1'de, kontrol grubuna göre artmış bulunmuş olup literatür ile uyumludur [2, 179-183]. ME değerinin ise 0.8'in üzerinde olması diastolik disfonksiyonun tüm evrelerini dışlamaktadır. Ancak, tek başına ME değeri, diastolik disfonksiyonu göstermede yeterli olmadığı için diğer parametreler (ME/MA, Mitral IVRT, DZ, Mitral E/E') de değerlendirilmeye alınmalıdır. Bu parametrelerden PW dopplerde bakılan ME/MA oranının 1-2 arasında sonuçlar içermesi diastolik disfonksiyon dönemlerinden sadece uzamış gevşeme ve restriktif paterni dışlamaktadır. Her ne kadar çalışmamızda PW dopplerde IVRT ve DZ hesaplanmamış olsa da PWDD verileri kullanılarak E/E' oranları ML segmentte Grup 1'de, Grup 2 ve kontrole göre artmış ve normal diastolik fonksiyondan gri zona doğru kaydığı görülmüştür. Henüz PW doppler değerleri tam bozulmadan özellikle ML segmentte ölçülen E/E' oranının bozulmaya başlaması, DD EKO tekniğinin PW dopplere göre üstünlüğü olarak yorumlandı.

Mitral A (MA) değerinde ise çalışmalar arası farklar bulunmaktadır. Kremastinos ve ark [180] yaptığı bir çalışmada, asemptomatik 88  $\beta$ -TM hastası alınmış olup hastalar 20 yaşın altında ve üstünde olarak gruplandırılıp değerlendirilmiştir. Hem ME ve MA'da hasta grubunda artma saptanmış, hem de artan yaş ile birlikte ME'de artışın anlamlılığı MA'ya göre daha yüksek

bulunmuştur ( $p < 0.01$  vs  $p < 0.001$ ). MA'daki artmayı rapor eden yayınların bir diğeri 2003'te Iarussi ve ark [181] tarafından 2. dekatını henüz doldurmamış 30 asemptomatik  $\beta$ -TM hastası üzerine yapılmış olup, çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre transfüzyon öncesi ölçülen ME ve MA'nın birlikte arttığı saptanmış ancak ME/MA oranında fark saptanmamıştır. Olgu değerlendirilmesi transfüzyon sonrası üçüncü gün (hemodinamik standardizasyon için) yapılan bir diğeri çalışmada da hasta grubunda, Iarussi ve ark [181] çalışmasına benzer olarak, ME ve MA değerlerinde birlikte artma saptanmış ancak ME/MA oranında anlamlı fark saptanmamıştır [183]. Bu yayınlara zıt olarak, bizim çalışmamız gibi  $\beta$ -TM hastalarında yapılan bazı çalışmalarda da, kontrol grubuna göre MA'da anlamlı değişiklik olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır [2, 179, 184]. Mitral akım parametrelerinin bu denli farklı sonuçlar vermesinin nedeni çalışmalardaki değerlendirme anındaki hastaların yaşları, demir yükü durumları, kardiyak etkilenmelerinin derecesi, o anki volüm yükü durumları ve irksal özellikleri olabilir.

Literatürde talasemi hastalarında TE ve TA'nın değerlendirildiği çalışma sayısı, ME ve MA'nın değerlendirildiği çalışmalara göre sayıca az olduğu görüldü. 2010 yılında Yavuz ve ark [185] tarafından yapılan bir çalışmada sistolik fonksiyonları normal, yaşları 4-20 arasında değişen 61  $\beta$ -TM hastasında, kontrol grubuna göre TE, TA, TE/TA değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, Agha ve ark [177] tarafından 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada, yaşları 6-39 arasında değişen asemptomatik 69  $\beta$ -TM hastasında, kontrol grubuna göre TE, TA, TE/TA değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise, TE ve TA, paradoksal olarak Grup 2'de, kontrol grubuna göre artmış bulunup, Grup 1'in değerleri kontrole göre ise anlamlı farklı bulunmadı.

Çalışmamızda, aort çapları (AO) ve AO/LA oranları olarak hasta grubu, kontrol grubuna göre küçük saptandı ( $p = .000$ ). Bunun sebebi olarak hasta grubunun gelişimsel geriliği nedeni ile ana damarsal yapılarının da küçük kalmış olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamıza ters olarak, Ragab ve ark [2] 25 asemptomatik  $\beta$ -TM hastasında yaptığı çalışmada AO, LA, LVEDD ve LVS çapları hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda diğeri m-mode verileri olan LA, IVSD, LVEDD, LVPWD, IVSS,

LVS ve LVPWS parametreleri açısından gruplar arası fark saptanmadı. Bunun nedeni olarak kardiyak bulgusu olmayan hasta grubunun çoğunlukta olması ve hasta grubuna benzer yaş ve cinsiyette kontrol seçilmiş olması olarak yorumlandı. Literatürde ise bu parametrelerle alakalı çok çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda parametrelerin birçoğunda bizim çalışmamız gibi yalın halleriyle verilere istatistik yapılmış, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlılık bulunmamış, bazısında ise çıkan değerler beden kitle endeksi ile orantılanarak anlamlılıkları ortaya konulmuştur. Yavuz ve ark [185] yaptığı çalışmada benzer şekilde olup, belirtilen m-mode değerleri açısından gruplar arası fark saptanmazken, bu değerlerin beden kitle endekslerine oranlanması ile gruplar arası anlamlı fark yakalanmıştır. Öztarhan ve ark [184] yaptığı bir çalışmada  $\beta$ -TM hastaları ile kontrol grubu arasında IVSD ve LVEDD ölçülmüş, anlamlı fark saptanmamıştır. Kostopoulou ve ark [171] yaptığı bir çalışmada da, değerler beden kitle endeksine oranlanarak karşılaştırılmış, LA ve LVEDD hasta grubunda kontrole göre daha büyük saptanmıştır. Çalışmamızda, PVMAX ve AVMAX değerleri açısından ise gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

Standart EKO parametreleri arasında bu denli farkların oluşu, tekniğin asemptomatik  $\beta$ -TM hastalarında kardiyak etkilenimi değerlendirmede ve hasta takibinde tek başına yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar böyle düşünülse de 188  $\beta$ -TM hastasının en az ardışık dört yıl (ortalama 8.5 yıl) takip edilip seri St EKO ölçümlerinin alındığı bir çalışmada, EF sonuçlarında %7'lik düşüşün kardiyak mortalite açısından risk faktörü olduğu da gösterilmiştir[186]. Sonuç olarak St EKO, hastanın kısa dönem takibinde kısıtlı veri sunsa da, hastanın uzun dönem takibi için bu teknikten tamamen vazgeçmek doğru değildir.

### **5.3. Doku Doppler Eko Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Ekokardiyografi tekniklerinden PWDD, St EKO'ya göre daha yeni bir teknik olup özellikle diastolik disfonksiyonun erken saptanmasında, ön yükten bağımsız olarak PW dopplere göre daha anlamlı sonuçlar verebilmektedir. Bunun yanında bölgesel kardiyak disfonksiyon hakkında da bilgi verebilmektedir [176]. Talasemi hastalarında PWDD ile yapılan çalışma sonuçları birbiri ile kimi zaman çelişse de yayınlarda bu tekniğin umut vaat ettiği düşünülmektedir [176, 181].

Bu bölüm tartışmasında imlecin konulduğu lokalizasyonun teknik adı literatürdeki yayınlarda farklı şekillerde isimlendirilmiş olduğu için yakın lokalizasyonundaki değerlendirmeler karşılaştırmaya alındı.

### **5.3.1. Doku doppler E', A' ve S dalgaları**

Mitral kapağın medial (MM) ve lateral (ML) segmentlerinde ölçülen E' ve S ölçümleri Grup 1'de, Grup 2 ve kontrol grubuna göre azalmış olup; bu durum artan demir birikiminin miyokardın bu bölgelerinde relaksasyon kabiliyetinde azalmaya neden olduğunu düşündürmüştür. Benzer şekilde A' değeri de; MM için Grup 1'de, Grup 2 ve kontrole göre azalmış, ML için ise Grup 1 ve 2'de kontrole göre azalmış olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, PW dopplerde henüz saptanamayan diastolik etkilenmenin PWDD ile saptanabileceği olarak yorumlanmış, sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğunun özellikle Grup 1'de normal ile uzamış gevşeme paterni arasında olduğunu desteklemektedir.

Kalbin sol ventrikül serbest duvarında yer alan LVL bölgesindeki dalgalar karşılaştırıldığında LVL E' değeri Grup 1'de, Grup 2'ye göre anlamlı azalırken kontrole göre anlamlı fark saptanmadı. LVL A' değeri ise Grup 1'de kontrole göre anlamlı azalırken Grup 2 ile anlamlı fark saptanmadı. LVL S değeri açısından ise Grup 1'de, Grup 2 ve kontrole göre anlamlı düşük saptandı. Bu sonuçlar anlamlılıkları irdelenmeden değerlendirildiğinde en düşük LVL E', A' ve S değerleri Grup 1'de ölçüldüğü görüldü ve bu durum LVL segmentinin de diastolik açıdan etkilenmesi olarak yorumlandı. Literatür tarandığında bizim çalışmamıza benzer olarak Vogel ve ark [176] yaptığı bir çalışmada kalp yetmezliği öyküsü olmayan 52  $\beta$ -TM hastasında sol ventrikül bazal ve lateral segmentte kontrol grubuna göre E' ve S değerinde azalma saptanmış, A''da ise anlamlı fark saptanmamıştır. Yine benzer şekilde; Balkan ve ark [94] asemptomatik  $\beta$ -TM hastalarında yaptığı bir çalışmada septal anülüsten alınan PWDD görüntülerinde S ve E' hasta grubunda azalmış, A''da ise gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Türkiye'de Yavuz ve ark [185] tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise bizim çalışmamıza zıt olarak sol ventrikül bazalda hasta grubunda E''de artma saptanmışken, A''da fark saptanmamıştır. Aynı çalışmanın interventriküler septum bazalinde ise hem A' hem de E''de anlamlı fark

saptanmazken, interventriküler septum orta ve LVL'de hasta grubunda E''de artma saptanmıştır. Sonuçlarının restriktif tip diastolik disfonksiyon ile açıklanabileceği ancak ön yükten de etkilenmiş olabileceği sonucuna varılmıştır. 2015'te Agha ve ark [177] tarafından 69 β-TM hastasında (26 tanesi T2\* MRG ≤ 20 msn) yapılan çalışmada mitral anülüsten E', A' ve S dalgalarında gruplar arası anlamlı fark çıkmamıştır. Yine 2015'te Ragab ve ark [2] yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 12±5,7 olan 25 β-TM hastası alınmış mitral anülüsün anterior, inferior, septal ve lateral alanlarından görüntüler alındığında S ve A' tüm pencerelerde kontrol grubuna göre anlamlı çıkmazken, E' değeri lateral, anterior ve inferior pencerelerinde hasta grubunda azalmış saptanmıştır. Bu değerlerin çalışmalara göre farklı olması; çalışmaların standart bir protokol içermemesi, farklı yaş dağılımı, hastaların ırksal özellikleri ve segmenter tutulumun nerede ve ne kadar olduğu ile açıklanabilir.

Triküspit kapağın medial (TM) ve lateral (TL) segmentlerinden ölçülen değerlerden anlamlı olarak sadece TL E' için Grup 1, Grup 2'ye göre; TL S için kontrol, Grup 2'ye göre azaldığı saptandı. Diğer ölçülen dalgalarda gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. RVL'de ölçülen dalgalarda ise gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç PW dopplerde görüntülenen TE'nin Grup 1 ve kontrolde, Grup 2'ye göre; TA'nın kontrolde, Grup 2'ye göre düşük çıkmasıyla benzer olduğu düşünülmüş, henüz sağ kalp diastolik fonksiyonlarının korunduğunu akla getirdi. Bu konuda çalışma sınırlı olmakla birlikte Vogel ve ark [176] yaptığı yaşları 14,2-43,1 arasında değişen 52 β-TM hastasında, RVL E' değerleri kontrol grubuna göre düşük saptamış, RVL S ve RVL A' açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada sağ ventrikül bazalden alınan kayıtlarda ise S ve E' hasta grubunda azalmış, A' ise artmış olarak bulunmuştur. Daha genç (4-20 yaş) β-TM hastasında Yavuz ve ark [185] yaptığı bir çalışmada, 61 β-TM olgusu değerlendirilmiş RVL ve sağ ventrikül bazalde E' ve A' hasta grubunda yüksek çıkmıştır. Çalışmalar arası oluşan bu farklar demirin kalpte segmenter tutulum yapması ve seçilen hasta profilinin yaş aralığının gruplara göre farklılık göstermesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Kalpte segmenter tutulum yapan demirin kardiyak T2\* MRG ile görüntülenmesinde interventriküler septumdaki etkilenmenin miktarının total

kardiyak demir yükünü yansıttığı Pepe ve ark [57] yaptığı çalışmada ortaya konmuştur. Bu nedenle hastaların septumundan da doku doppler yöntemi ile kayıtlar alınıp değerlendirilmiştir. Çalışmamızda IVSB E' ve S dalgaları Grup 1'de Grup 2'ye göre düşük, A' değeri ise Grup 1 ve 2'de kontrole göre düşük saptanmıştır. IVSO E' ve S dalgaları içinse Grup 1, Grup 2 ve kontrole göre düşük, A' değeri ise Grup 1 ve Grup 2'de kontrole göre düşük saptanmıştır. Hasta grubumuzda, demir birikiminin inter ventriküler septumda da relaksasyon kabiliyetinde bozulmaya neden olduğu görüldü. Yavuz ve ark [185] genç hasta grubunda (4-20 yaş) yaptığı çalışmada IVSB'deki ölçülenlerde kontrole göre fark saptanmazken, IVSO'daki E' değeri hasta grubunda yüksek saptanmış, bu nedenle çalışmada sonuçlar anlamlı yorumlanmamış olup seçilen hasta profilinin genç hastalardan oluşmasına ve henüz demir birikiminin septumda kardiyak etkiye neden olacak düzeyde olmadığına bağlanmıştır.

### **5.3.2. Mitral E/E' ve triküspit E/E'**

Hasta ve kontrol grubunun E/E' oranları birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece mitral lateral segmentte ölçülen E/E' oranı Grup 1'de, Grup 2 ve kontrole göre artmış saptandı. Literatür ile uyumlu olup Kremastinos ve ark [95, 96] tarafından asemptomatik  $\beta$ -TM hastalarında yapılan çalışmalarda hasta grubunda, kontrole göre artmış bulunmuş hatta artan yaş ile de daha anlamlı arttığı görülmüştür. Benzer şekilde, 90 asemptomatik  $\beta$ -TM hastasında Kostopoulou ve ark [171] tarafından yapılan çalışmada da E/E' oranları hasta grubunda artmış bulunmuştur. Bizim hasta grubumuzda yaşça Grup 1, Grup 2'den daha büyük bulunmuştu. Grup 2 ile kontrol grubunun ML E/E' oranları arasında fark olmayıp, Grup 1'in, Grup 2 ve kontrole göre anlamlı artmış olması primer hastalığın etkisini düşündürmekten ziyade artan yaş ile birlikte yapılan transfüzyonların kümülatif kardiyak demir toksisitesine bağlı olarak, sol V diastolik disfonksiyon göstergesi olan ML E/E' oranında anlamlı artmaya neden olduğu olarak yorumlandı. Her ne kadar ML E/E' ortalamaları Grup 1'de yüksek olsa da ortalama 1,5'in üstünde çıkmamıştır ( $0,89 \pm 0,35$ ). Bu nedenle Grup 1'deki hastalar sol V diastolik disfonksiyonu açısından henüz gri zondadır diye düşünülmektedir. Farklı bir bakış açısıyla yapılan bir çalışmada, yaşları 4-20 arasında ( $12 \pm 5,7$ )

değişen asemptomatik 25  $\beta$ -TM hastasında mitral kapağın anterior, inferior, septal ve lateral duvarlarından PWDD ölçümleri alınmış ve tek bir E/E' ortalaması hesaplanmıştır [2]. Çalışmada hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanamamış olup nedeni olarak daha küçük yaş grubunda ve asemptomatik hastalarda çalışılması olarak görülmüştür. TM ve TL E/E' değerlerinin gruplar arasında fark olmamasının nedeni ise hasta grubumuzda henüz sağ V diastolik fonksiyonlarının korunduğu olarak yorumlanmıştır.

### 5.3.3. Miyokardiyal performans indeksi

Çalışmamızda, sekiz farklı doku doppler penceresinden IVRT, IVCT ve ET ölçümleri not edilip MPI hesaplanmıştır (Bkz. Şekil 3.5). ET açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. Ragab ve ark [2] yaptığı çalışmada ise yaşları 4-20 arasında değişen asemptomatik  $\beta$ -TM hastası alınmış, mitral anulusün anterior, inferior, septal ve lateral duvarlarından PWDD kayıtları alınmış, MPI hesaplanmadan IVRT, IVCT ve ET ölçümleri yapılmıştır. Her ne kadar MPI'nden çalışmada bahsedilmese de IVRT ve IVCT hasta grubunda uzamış ve bizim çalışmamızdan farklı olarak; ET kısalmış olarak bulunmuştur.

Mitral medial, ML ve IVSB pencerelerinde IVRT, IVCT ve MPI değerlerinin Grup 1 ve Grup 2'de, kontrol grubuna göre uzadığı görüldü. Benzer şekilde IVSO penceresinde de IVCT ve MPI Grup 1 ve 2'de kontrole göre uzamış saptanmışken, IVRT'da ise sadece Grup 1, kontrole göre uzamış bulundu. MPI hesaplanmasındaki parametreler dikkate alındığında, MPI'ndeki artışın sebebinin ET değişikliğinden (gruplar arası fark yok) ziyade IVRT ve IVCT'ndeki uzamaya bağlı olduğu görüldü. MPI değerlerinin bu pencerelerde (sadece Grup 1 ile kontrol arasında fark olmayıp) hem Grup 1'de hem de Grup 2'de kontrole göre artmış olmasını sadece kardiyak demir birikiminin derecesi ile açıklamak doğru değildir. Her iki hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yaratan bir durum olan kronik anemi veya hastalığın kendi etkisi gibi ek kötüleştirici faktörlerin varlığının, MM, ML, IVSB ve IVSO'daki MPI artışında en azından bizim hasta grubumuzda demir birikiminin yanında etkili olduğu kanaatindeyiz.

Sol V lateralde IVRT, IVCT ve MPI açısından Grup 1 ile kontrol arasında anlamlı fark çıkmazken, RVL'de IVRT, Grup 1'de kontrole göre uzamış; IVCT,



Grup 1 ve 2’de kontrole göre uzamış bulundu ancak MPI açısından Grup 1 ile kontrol arasında anlamlı fark çıkmadı. Ventriküllerin serbest duvarlarında, kalbin global fonksiyonun değerlendirilmesine olanak sağlayan MPI’nde henüz Grup 1’de kontrole göre artışın olmaması, demirin kardiyak toksik etkisinin bizim hasta grubumuzda serbest duvarlarda tam oturmadığını düşündürmektedir. Bu durum hasta dağılımı ve demirin segmenter kardiyak tutulum yapmasıyla açıklanabilmektedir.

Vogel ve ark [176] 2003’te yaptığı bir çalışmada yaşları 14,2-43,1 arasında değişen 52 asemptomatik  $\beta$ -TM hastası alınmış kalbin sağ ve sol duvarlarında bazal, orta ve apeksinde doku doppler çalışması yapılmış, sonucunda sağ ve sol V serbest duvar hareketlerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi septuma göre daha az etkilendiği görülmüştür. Bunun sebebi olarak kardiyak demir birikiminin segmenter olması ve genç hastalarda kardiyak etkilenmenin ilk olarak serbest duvardan ziyade septumda başlaması olduğu düşünülmüştür. 2015’te ise farklı olarak, Agha ve ark [177] 69 asemptomatik  $\beta$ -TM hastasında (hastaların 60 tanesi 18 yaş altıdır) yapmış olduğu bir çalışmada sağ V diastolik fonksiyonun sol V’e göre erken olarak etkilendiği gösterilmiştir.

Triküspit medial ve TL pencerelerinde ise IVCT ve MPI değerleri Grup 1 ve 2’de, kontrole göre uzayıp, IVRT değeri açısından ise sadece TL penceresinin Grup 1’de kontrole göre uzadığı saptandı. MPI değerlerinin bu pencerelerde (sadece Grup 1 ile kontrol arasında fark olmayıp) hem Grup 1’de hem de Grup 2’de artmış olmasını kalbin bazalindeki diğer pencerelerin ölçümlerinde olduğu gibi ek kötüleştirici faktörleri düşündürmüştür.

Sonuç olarak, MM, ML, IVSB, IVSO, TM ve TL pencerelerinde MPI değerinin, hem Grup 1 hem de Grup 2’nin kontrol grubuna göre anlamlı artmış çıkmasının sadece demir birikimi ile açıklamak yerine ek kötüleştirici faktörlerin de bu aşamada göz ardı edilmemesi gerektiği düşünülmelidir. Ventrikül serbest duvar etkilenimleri kronik anemi veya volüm yükünden daha az etkilenmiş görünse de çalışmanın kesitsel olması, hastaların invaziv kardiyak ölçümlerinin olmaması ve kardiyak MRG’nin sadece interventriküler septuma göre yapılabildiği hastaların bu şekilde gruplandırılması nedeni ile net değerlendirme yapılamamaktadır.

#### 5.4. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunda çalışılan nt-proANP, nt-proBNP, CK-MB ve copeptin değerlendirildiğinde sadece nt-proBNP, hasta grubunda kontrole göre yüksek bulundu. Literatüre uygun olarak, son yıllarda yapılan çalışmalarda nt-proBNP'nin kalp yetmezliği kliniği olmayan  $\beta$ -TM hastalarında, kontrole göre yükseldiği gösterilmiştir [95, 96, 183, 187]. Bu çalışmalardan Kremastinos ve ark [95, 96] yaptıklarında latent kardiyak diastolik disfonksiyon parametreleri ile nt-proBNP ilişkilendirilmiş, Balkan ve ark [183] ve Akpınar ve ark [187] yaptığı çalışmalarda ise diastolik parametrelerle nt-proBNP'nin korelasyonu ilişkilendirilememiş ancak korelasyonsuz nt-proBNP yüksekliği saptanmıştır.

Kardiyak demir yükü ile nt-proBNP'nin ilişkisinin arandığı bir çalışmada ise, Delaporta ve ark [188] 187 asemptomatik  $\beta$ -TM hastasını, çalışmamızdaki gibi MR gruplarına ayırmış kuru demir ağırlıklarını hesaplamış, sonuç olarak da gruplar arası nt-proBNP değerleri için anlamlı fark bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise her ne kadar kontrole göre yüksek olsa da, hasta gruplarının kendi aralarında anlamlı fark saptanmadı. Kostopoulou ve ark [171] 2014'te 90 asemptomatik  $\beta$ -TM hastasında yapmış olduğu bir çalışmada, grupları E/E' değerlerine (diastolik disfonksiyon sınıflaması yapmış) göre ayırarak proANP ve nt-proBNP düzeyini değerlendirmiş, bu parametrelerin kardiyak etkilenmeyi erken gösteren belirteçler olduğunu göstermiş ve çalışmada diastolik disfonksiyon varlığında düzeylerinin arttığı not edilmiştir. Bizim çalışmamızda nt-proANP çalışılmış gruplar arası anlamlı fark yakalanamadı. Natriüretik peptitlerden nt-proBNP'nin hasta grubunda yüksek ölçülüp, nt-proANP'nin hasta grubunda anlamlı artışı yakalayamamasının nedeni olarak nt-proANP'nin kardiyak demir birikiminden etkilenmesinden ziyade diğer ikincil sebeplerden (volüm yükü, kronik anemi, asemptomatik hasta dağılımı) salınımının etkileniyor olabileceği olarak yorumlandı.

Copeptinin, kalp yetmezliği ile ilişkisi baz alınarak planlanan çalışmamızda, gruplar arası anlamlı fark çıkmaması; bu moleküler yapının kronik süreçteki kardiyak yetmezlik durumlarından ziyade akut olaylarda daha anlamlı yükselebileceğini düşündürmüştür [107]. Hasta dağılımının asemptomatik

ağırlıklı olması nedeni ile henüz copeptinin salınımının yeterli düzeyde yapılamadığını düşündürmüştür. Bir diğer bakış açısı ise bu hasta grubunda demir birikiminin endokrin organlara olan toksik etkisi ile AVP, dolayısıyla copeptinin salınım mekaniklerinde aksama da meydana gelmiş olabilir. Bunu anlamak, elimizdeki verilerle mümkün olmamaktadır. Beta talasemi major hasta grubunda, literatürde ilk kez düzeyi araştırılan copeptinin, sonraki çalışmalarda etkisini daha net değerlendirebilmek için diğer hipotalamohipofizier hormonların da düzeyinin (olası aks disfonksiyonu açısından) çalışılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

### **5.5. Korelasyonlar**

Bulgular bölümünde belirtildiği üzere DD korelasyon istatistikleri demir birikim durumuna bakılmaksızın tüm hastaları alacak şekilde ve sadece demir birikimi olan grubu (Grup 1) kapsayacak şekilde yapıldı. Sonuçlar genel olarak değerlendirilecek olursa orta üstü denilebilecek anlamlı korelasyon değerleri yakalanamadı. İstatistiksel anlam ifade eden DD korelasyon değerleri ise kalbin sol tarafı ve interventriküler septumdan ölçülen E', A' ve S dalgalarında saptanmış olup zayıf olarak nitelendirildi. Çoğu pencerede ölçülen IVCT, IVRT ve MPI değerleri gruplar arasında anlamlı farklıkta iken MRG ile anlamlı korelasyon saptanamadı. Bunun sebebi asemptomatik hasta dağılımı yanında talasemi hastalığının demir birikimi olsun veya olmasın kardiyak hemodinamiyi etkileyebilecek bir takım sorunlara (kronik anemi etkisi, sekonder hastalıkların varlığı) neden olabileceği şeklinde yorumlandı.

Günümüzde standartize edilmiş lokal miyokart alanlarına ait çalışmaların olmaması sonuçların yorumlanmasında teknik sorunlar doğurabilmektedir. Hastaların MRG sonuçları ile yapılan karşılaştırmalarda ileriki dönemlerde standartize edilmiş bölgesel değerlendirmeler yapılarak (hem MRG hem EKO için) demir birikimi ve kardiyak disfonksiyon ilişkisini ortaya koymak açısından daha değerli olabileceği kanısındayız. Demir yükünün biyokimyasal takibinde çalışmalarda her ne kadar nt-proBNP önde görünse de kullanılacak kesinleşmiş bir belirteç bulunmamaktadır. Bu konuda halen literatür çalışmaları devam etmekte olup klinisyenler tarafından yeni belirteçler araştırılmaktadır. Çalışmamızda ise araştırılan başta copeptin olmak üzere diğer belirteçler demir

birikimi ile kuvvetli olarak ilişkilendirilemedi. Sadece, hasta grubunda kontrole göre anlamlı yüksek değerleri olan belirtecin, nt-proBNP olduğu görüldü.

Beta talasemi major hastalarının kardiyak demir birikimi ve demirin kalbe olan toksik etkisini değerlendirmede rutinde kullanılan kardiyak T2\* MRG, St EKO, EKG ve ferritin düzeyinin aralıklı takibi gibi yöntemlere ek olarak DD EKO tekniğinin de en azından yılda bir kez rutin kullanılması kanaatindeyiz. Özellikle, MPI değerleri hesaplanarak kalbin global disfonksiyonu St EKO ve PW dopplere göre daha erken tanınıp şelasyon tedavisi değiştirilebilir. Ancak, değerlendiren kişiye bağımlı olması, ölçümlerin manuel yapılması, standardize edilmiş kardiyak ölçüm alanlarının olmayışı ve her bölge için belirlenmiş standardize üst ve alt limitlerin olmayışı bu tekniğin halen en büyük dezavantajı gibi görünmektedir. Uzun dönem kohort çalışmaları ve yeni geliştirilebilecek EKO cihazları ile bu engellerin aşılabileceği kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇLAR

- 1) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı tarafından düzenli takipleri yapılan 10 yaş üstü 63  $\beta$ -TM hastası ve 29 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Uygun koşulları sağlayamayan bireyler çalışmadan çıkarılmış olup, 59 hasta ve 24 kontrol ile çalışmaya devam edildi. Hasta grupları T2\* MRG sonuçlarına göre ikiye ayrıldı ( Grup 1: T2\* MRG < 20 msn n:26, Grup 2: T2\* MRG  $\geq$  20 msn n:33 ). Bireylere EKG ve konvansiyonel/doku doppler EKO çekildi. Kandan hemogram, CK-MB, us-TrI, nt-proBNP ve nt-proANP, copeptin çalışıldı. Bulunan değerler Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldı.
- 2) Grup 1'in yaş ortalaması (24,5 yıl), Grup 2'nin yaş ortalamasına göre (18 yıl) yüksek bulundu (p=0.009). Kontrol grubunun ise her iki hasta grubu ile anlamlı yaş farkı saptanmadı. Cinsiyet dağılımında gruplar arası fark saptanmadı. Hasta gruplarının ise BKİ, boy ve ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 3) Konvansiyonel EKO parametreleri irdelendiğinde; kontrol grubunun AO değerleri diğer hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (Grup 1 ile p=0.038, Grup 2 ile p=0.000). Kontrol grubunun AO/LA değerleri hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (Grup 1 ile p=0.005, Grup 2 ile p=0.001). Grupların ME değerlerinin ortalamaları arasında fark olup kontrol grubunun ME değeri Grup 1'e göre (p=0.037) daha düşük bulundu. Grupların TE değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark olup Grup 2'nin TE ortalama değeri her iki gruba göre anlamlı (Grup 1 ile p=0.05, kontrol ile p=0.000) yüksek bulundu. Grup 2'nin TA değerinin kontrol grubundan anlamlı yüksek (p=0.016) olduğu bulundu. LA, IVSD, LVEDD, LVPWD, IVSS, LVS, LVPWS, EF, FS, PVMAX ve AVMAX ortalamaları için gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 4) Doku doppler parametreleri irdelendiğinde; Grup 1'in MM E değerleri her iki gruba göre anlamlı (Grup 2 ile p=0.000, kontrol ile p=0.004) düşük bulunmuştur. Grup 1'in MM A değerleri her iki gruba göre (Grup 2 ile

p=0.009, kontrol ile p=0.001) düşük bulundu. Grup 1'in MM S ortalamaları her iki gruba kıyasla (Grup 2 ile p=0.001, kontrol ile p=0.000) daha düşük olduğu bulundu. MM IVCT ortalamaları hasta grubunda, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.002, Grup 2 ile p=0.000) göre uzamış bulundu. MM IVRT değerleri hasta grupları, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.005, Grup 2 ile p=0.000) göre uzamış bulundu. Hasta gruplarının (Grup 1 ile p=0.004, Grup 2 ile p=0.000) MM MPI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. MM E/A, MM ET ve MM E/E' ortalamalarında gruplar arası fark saptanmadı.

- 5) ML E ortalamalarına göre Grup 1, her iki gruptan (Grup 2 ile p=0.000, kontrol ile p=0.003) anlamlı düşük bulundu. Kontrol grubunun ML A ortalamaları her iki gruba (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.007) göre yüksek bulundu. Grup 1'in ML S ortalamaları diğer iki gruba (Grup 2 ile p=0.044, kontrol ile p=0.046) göre düşük saptandı. Kontrol grubunun ML E/A ortalaması Grup 2'ye göre daha düşük saptandı (Grup 1 ile p=0.144, Grup 2 ile p=0.000). ML IVCT ortalama değerleri her iki hasta grubunda, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.001, Grup 2 ile p=0.007) göre uzamış bulundu. Her iki hasta grubunun ML IVRT değerleri, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.047, Grup 2 ile p=0.028) göre uzamış saptandı. ML MPI değerlerinin ortalamaları hasta gruplarında (Grup 1 ile p=0.000, Grup 2 ile p=0.001), kontrol grubuna göre yüksek saptandı. ML E/E' ortalamaları Grup 1'de (Grup 2 ile p=0.001, kontrol ile p=0.000) daha yüksek bulundu. ML ET ortalamaları arasında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.
- 6) LVL E ortalamaları için Grup 2, diğer gruplara (Grup 1 ile p=0.000, kontrol ile p=0.044) göre daha yüksek bulundu. Kontrol grubunun LVL A ortalamaları (Grup 1 ile p=0.015, Grup 2 ile p=0.474) Grup 1'e göre daha yüksek bulundu. LVL S ortalamaları açısından Grup 1, her iki gruba göre (Grup 2 ile p=0.022, kontrol ile p=0.038) düşük bulundu. LVL E/A oranları arasında anlamlı fark olup Grup 2, kontrol grubuna (Grup 1 ile p=0.919, kontrol ile p=0.015) göre yüksek bulundu. Grup 2'nin kontrol grubuna göre LVL IVCT değerleri uzamış bulundu (Grup 1 ile p=0.166, kontrol ile p=0.000). LVL IVRT ortalamaları açısından Grup 2, kontrol grubuna (Grup

1 ile  $p=0.127$ , Grup 2 ile  $p=0.020$ ) göre uzamış bulundu. LVL MPI ortalamaları açısından Grup 2, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.126$ , Grup 2 ile  $p=0.001$ ) göre anlamlı yüksek bulundu. LVL ET ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

- 7) IVSB E ortalamalarında Grup 1 (Grup 2 ile  $p=0.003$ , kontrol ile  $p=0.210$ ), Grup 2'ye göre daha düşük bulundu. IVSB A ortalamalarında kontrol grubu her iki gruba (Grup 1 ile  $p=0.003$ , Grup 2 ile  $p=0.037$ ) göre yüksek bulundu. IVSB S ortalamalarında Grup 1 (Grup 2 ile  $p=0.001$ , kontrol ile  $p=0.053$ ), Grup 2'ye göre daha düşük bulundu. Kontrol grubunun IVSB E/A ortalaması (Grup 1 ile  $p=0.183$ , Grup 2 ile  $p=0.017$ ), Grup 2'ye göre daha düşük bulundu. Hasta gruplarının IVSB IVCT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) göre uzamış bulundu. Hasta gruplarının IVSB IVRT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.002$ , Grup 2 ile  $p=0.002$ ) göre uzamış bulundu. Her iki hasta grubu (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) IVSB MPI ortalamaları, kontrol grubunun ortalamalarına göre anlamlı yüksek saptandı. IVSB ET ortalamalarında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.
- 8) IVSO E değerleri Grup 1'de diğer iki gruba (Grup 2 ile  $p=0.001$ , kontrol ile  $p=0.001$ ) göre düşük bulundu. IVSO A değerleri kontrol grubunda diğer iki gruba (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.001$ ) göre yüksek bulundu. IVSO S ortalamaları her iki gruba (Grup 2 ile  $p=0.001$ , kontrol ile  $p=0.000$ ) göre düşük bulundu. Kontrol grubunun IVSO E/A ortalamaları hasta gruplarına (Grup 1 ile  $p=0.009$ , Grup 2 ile  $p=0.014$ ) göre düşük saptandı. Hasta gruplarının IVSO IVCT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.002$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) göre uzamış saptandı. IVSO IVRT ortalamaları arasında ise Grup 1, kontrol grubundan (Grup 1 ile  $p=0.001$ , Grup 2 ile  $p=0.074$ ) anlamlı uzamış saptandı. Hasta gruplarının IVSO MPI ortalamaları, kontrol grubuna göre (Grup 1 ile  $p=0.001$ , Grup 2 ile  $p=0.011$ ) anlamlı yüksek saptandı. IVSO ET ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

- 9) Hasta gruplarının RVL IVCT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.042$ , Grup 2 ile  $p=0.022$ ) göre anlamlı uzamış saptandı. Grup 1 RVL IVRT ortalaması, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.022$ , Grup 2 ile  $p=0.554$ ) göre uzamış bulundu. Grup 2'nin RVL MPI ortalaması (Grup 1 ile  $p=0.109$ , Grup 2 ile  $p=0.032$ ) sadece kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. RVL E, RVL A, RVL S, RVL E/A ve RVL ET ortalamaları açısından gruplar arası fark saptanmadı.
- 10) TL E ortalamalarında Grup 1 (Grup 2 ile  $p=0.001$ , kontrol ile  $p=0.377$ ), Grup 2'ye göre düşük saptandı. Kontrol grubunun TL S değeri (Grup 1 ile  $p=0.987$ , Grup 2 ile  $p=0.022$ ), Grup 2'ye göre daha düşük bulundu. Hasta gruplarının TL IVCT değerleri, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) göre uzamış bulundu. Grup 1 TL IVRT ortalaması, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.002$ , Grup 2 ile  $p=0.209$ ) göre uzamış bulundu. Her iki hasta grubu TL MPI ortalamaları (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.001$ ), kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. TL A, TL E/A, TL ET, TL E/E' ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.
- 11) Hasta gruplarının TM IVCT ortalamaları, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.001$ ) göre uzamış saptandı. Grup 2 TM IVRT ortalaması, kontrol grubuna (Grup 1 ile  $p=0.228$ , Grup 2 ile  $p=0.003$ ) göre uzamış saptandı. Her iki hasta grubu TM MPI ortalamaları (Grup 1 ile  $p=0.002$ , Grup 2 ile  $p=0.001$ ), kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Kontrol grubunun TM E/E' ortalamaları (Grup 1 ile  $p=0.336$ , Grup 2 ile  $p=0.031$ ), Grup 2'ye göre daha düşük bulundu. Gruplar TM E, TM A, TM S, TM E/A, TM ET, TAPSE ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 12) Kontrol grubunun hemoglobin ortalamaları hasta gruplarından (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) yüksek saptandı. Kontrol grubunun nt-proBNP ortalamaları hasta gruplarına (Grup 1 ile  $p=0.000$ , Grup 2 ile  $p=0.000$ ) göre düşük bulundu. CK-MB, nt-proANP ve copeptin ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Çalışılan us-TrI değerleri açısından sadece iki hastada normalin üstünde değerleri vardı. Bu



hastalardan birisinin T2\* MRG sonucu 41,47, diğ erinin ise 10.23'tü ve aktif kardiyak yakınmaları da yoktu. Kontrol grubunun ise us-TrI değ erleri normal aralıkta ölçüldü. Bu nedenle karşılaştırmaya alınmadı.

- 13) Hasta grubunun MR sonuçları ile doku doppler parametrelerinin korelasyonu incelendiğ inde orta derecede ilişki saptanan sadece IVSO S parametresi idi. Diğ er ilişkili bulunanlar zayıf ve çok zayıf korelasyon göstermekteydi.
- 14) Hasta grubunun MR sonuçları ile biyokimyasal belirteçlerin korelasyonu incelendiğ inde anlamlı korelasyonu olan parametreye rastlanmadı.
- 15) Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal belirteçlerinin birbiri ile olan korelasyonu incelendiğ inde orta ve üzerinde anlamlı korelasyonu olan parametrelere rastlanmadı.
- 16) Sadece Grup 1 MR sonuçları ile doku doppler sonuçlarının korelasyonu incelendiğ inde orta ve üzeri anlamlı korelasyona rastlanmadı.
- 17) Sadece Grup 1 MR sonuçları ile biyokimyasal belirteçlerinin korelasyonu incelendiğ inde orta ve üzeri anlamlı korelasyona rastlanmadı. Sadece, nt-proBNP ile MR arasında zayıf negatif bir ilişki saptandı.
- 18) Sadece Grup 1 biyokimyasal belirteçlerin birbiri ile korelasyonu incelendiğ inde CK MB ile nt-proANP arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve orta derecede bir korelasyon saptandı.

## 7. ÖZET

### **Talasemi Major Hastalarında Kardiyak Etkilenmenin Gösterilmesinde Copeptin'in Rolü**

Talasemi hastalığı ülkemizde oldukça sık görülen kalıtsal bir kan hastalığı olup kesin tedavisi kök hücre naklidir. Kök hücre naklinin yapılamadığı durumlarda hayat boyu düzenli kan transfüzyonlarına ihtiyaç duyulur. Düzenli transfüzyyonların neden olduğu demir birikimi tüm dokulara olduğu gibi kalbe de zarar verir. Demir birikimi ilişkili kardiyak olaylar bu hasta grubunda halen temel ölüm sebebidir. Bu yüzden, klinisyenler kardiyak komplikasyonları erken tanıyıp henüz geri döndürülebilir aşamada iken tedavi etmelidir.

Bu kronik hastalıkla ilgili bilgiler son yıllarda artarken, yeni tanı, takip ve tedavi metodları da geliştirilmektedir. Talasemili olgularda demir yükünü ve transfüzyon ilişkili kardiyak etkilenmeyi saptamak için günümüzde kullanılan testler (ferritin, MRG, kardiyak belirteçler) sınırlı olma özelliğini korumakta olup kardiyak komplikasyonların erken tanınmasında ise yeterli olamayabilmektedir.

İnsan vücudunda sıvı ve elektrolit dengesinden sorumlu olan arjinin vazopressin molekülü (AVP) ile hipofiz bezinden birlikte salınan ve invitro ölçümü AVP'e göre daha kolay olan, copeptin molekülü son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Copeptinin miyokart infarktüsü ve kalp yetmezliği ile ilişkisini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Literatürde ise talasemi major hastalarında copeptinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı.

Bu çalışmada, talasemi major hastalarındaki kardiyak hasarlanmanın erken saptanabilmesi için kullanılabilecek yöntemler irdelendi, kıyaslamalar yapıldı. Hastalar MRG gruplarına ( MRI T2\*<20 ve T2\*≥20 ) göre ayrılarak kontrol grubu ile birlikte copeptin seviyeleri değerlendirildi. Hasta (n=59) ve kontrol (n=24) grubunun copeptin seviyeleri ve PW doppler/PWDD ekokardiyografileri karşılaştırıldı. Copeptinin yanında bazı kardiyak belirteçler (nt-proANP, nt-proBNP, CK-MB, ultrasensitif troponin I) de ölçülüp MRG grupları arası karşılaştırmaları yapıldı.

Sonuçta, literatüre benzer olarak hasta grubunda yüksek çıkan nt-proBNP hariç gruplar arası belirteçler açısından anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası copeptinde anlamlı farkın olmamasının sebebi, hasta grubumuzun çoğunlukla asemptomatik olmasına bağlandı.

Doku doppler görüntüleme özellikle diastolik disfonksiyonu saptamaya ve kalbin global fonksiyonlarını değerlendirmeye olanak sağlayan, kalbin farklı bölgelerinde ölçümünde ve kardiyak dinamiklerin değerlendirilmesinde iyi bir metottur. Bizim çalışmamızda özellikle PWDD’de segmenter olarak ölçülen miyokardiyal performans indeksinin anlamlı sonuçlar vermesi bu tekniğin artık rutin uygulamalara girmesi gerektiğini düşündürmüştür. Yılda en az bir kez hastaların segmenter MPI değerlerinin hesaplanıp değerlendirilmesinin yapılması, tarafımızca önerilmektedir. Son olarak şunu belirtmek isteriz ki, hasta gruplarımız literatüre uygun olarak interventriküler septum T2\* MRG sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı. PWDD değerlendirmesi ise segmenter yapıldı. Her ne kadar septumdaki demir birikiminin total kardiyak demir birikimini yansıttığı bilinse de bölgesel demir birikiminin MRG ile ölçülüp, yine ölçülen bölgenin doku doppleri ile karşılaştırmasının daha değerli bilgi verebileceği kanısındayız ve gelecekte bu konuda çalışmalar planlanırken bu hususa dikkat edilmesini önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** copeptin, talasemi major, kardiyak belirteç, doku doppler görüntüleme, T2\* MRG

## **8. ABSTRACT**

### **The Role of Copeptin for Diagnose Cardiac Deterioration in Thalassemia Major Patients**

Thalassemia disease is one of the most common hematologic genetic disorders in our country that it can only be cured by stem cell transplantation. If stem cell transplantation is impossible, lifelong regularly blood transfusion is needed. Iron overload, which is caused by regular blood transfusions, damages heart like all other tissues. Cardiac events related with iron overload are still the primary reason for mortality of these patients. Therefore, the clinicians have to realize cardiac complications early and treat them at the right time while they are still reversible.

While information about this chronic disease has been increased in the last years, methods of new diagnose, follow-up and treatment have been evaluated. The tests (ferritin, MRI, cardiac markers) used for determining the iron overload and transfusion-related cardiac complications currently are limited capacity and can be insufficient to identify cardiac complications early.

The copeptin molecule, which is released by pituitary gland together with arginine vasopressin molecule (AVP) - responsible for fluid and electrolyte balance in human body-and which can be measured easier than AVP in vitro, has been studied in recent years. There have been publications showing relation of copeptin with myocardial infarction and heart failure. It could not be encountered any studies in literature studying copeptin in thalassemia major patients.

In this study, methods for early diagnose of cardiac injury in the thalassemia major patients were examined and compared. The patients were divided into groups according to MRI (MRI T2\* < 20 and T2\* ≥ 20), copeptin levels of the patient and control groups were compared. The copeptin levels and PW doppler/PWDD echocardiographies of the patient (n=59) and control groups (n=24) were compared. Some cardiac markers (nt-proANP, nt-proBNP, CK-MB

and ultrasensitive troponin I) were also measured besides copeptin and comparison of these markers between the MRI groups was made.

As a result, similar to the results in the literature, no significant differences in markers among the groups were determined, except nt-proBNP which was measured at high level in the patients. The reason for no significant difference in copeptin levels is associated that mostly our patients were asymptomatic.

Tissue doppler imaging is a well enough method to provide especially determining diastolic dysfunctions, evaluating global functions of heart to measure different areas of heart and evaluate cardiac dynamics. Because of the significant results of myocardial performance index especially measured at PWDD segmentally in our study, it makes us consider that this technique should be used in routine. We suggest that segmental MPI values of patients have to be calculated and evaluated at least once in a year. Finally we want to point that our patient groups were divided into two groups according to their T2\* MRI results based on literature. Also PWDD evaluation was made segmentally. Although it is well known that iron overload on septum shows total cardiac iron overload, we suggest that measuring of segmental iron overload by MRI and comparing it with tissue doppler would give us more valuable information and we recommend to care attention about this issue while planning further researches.

**Key words:** copeptin, thalassemia major, cardiac marker, tissue doppler imaging, T2\* MRI

## 9. KAYNAKLAR

1. Weatherall, D.J. and J.B. Clegg, Thalassaemia--a global public health problem. *Nat Med*, 1996. 2(8): p. 847-9.
2. Ragab, S.M., et al., The Diagnostic Value of Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Asymptomatic Beta- Thalassaemia Major Children and Young Adults; Relation to Chemical Biomarkers of Left Ventricular Function and Iron Overload. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015. 7(1): p. e2015051.
3. Available from: <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/daire-faaliyetleri/taramalar/755-hemoglobinopati-kontrol-program%C4%B1.html>.
4. Higgs, D.R., J.D. Engel, and G. Stamatoyannopoulos, Thalassaemia. *Lancet*, 2012. 379(9813): p. 373-383.
5. Cantu, I. and S. Philipsen, Flicking the switch: adult hemoglobin expression in erythroid cells derived from cord blood and human induced pluripotent stem cells. *Haematologica*, 2014. 99(11): p. 1647-9.
6. Clarke, G.M. and T.N. Higgins, Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassaemias: review and update. *Clin Chem*, 2000. 46(8 Pt 2): p. 1284-90.
7. Tadmouri, G.O. and A.N. Basak, Beta-thalassaemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin*, 2001. 25(2): p. 227-39.
8. Borgio, J.F., Molecular nature of alpha-globin genes in the Saudi population. *Saudi Med J*, 2015. 36(11): p. 1271-6.
9. Wu, M.Y., et al., Neonatal screening for alpha-thalassaemia by cord hemoglobin Barts: how effective is it? *Int J Lab Hematol*, 2015. 37(5): p. 649-53.
10. Galanello, R. and A. Cao, Gene test review. Alpha-thalassaemia. *Genet Med*, 2011. 13(2): p. 83-8.
11. Weatherall, D., *The thalassaemia syndromes*. fourth ed2001, Oxford: Blackwell Scientific.
12. Thein, S.L., et al., Beta-thalassaemia unlinked to the beta-globin gene in an English family. *Blood*, 1993. 82(3): p. 961-7.
13. Camaschella, C. and A. Nai, Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br J Haematol*, 2016. 172(4): p. 512-23.

14. Thein, S.L., Genetic modifiers of beta-thalassemia. *Haematologica*, 2005. 90(5): p. 649-60.
15. Karakas, Z. Alfa Talasemi. *HematoLog*, 2014 4-1.
16. Basak, A.N., The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: the Bogazici university experience. *Hemoglobin*, 2007. 31(2): p. 233-41.
17. Safaya, S., et al., Homozygous beta-thalassemia without anemia. *Blood*, 1989. 73(1): p. 324-8.
18. Kanavakis, E., et al., The Interaction of Alpha-Thalassemia with Heterozygous Beta-Thalassemia. *Br J Haematol*, 1982. 52(3): p. 465-473.
19. Galanello, R. and R. Origa, Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2010. 5: p. 11.
20. Pennell, D.J., et al., Cardiovascular Function and Treatment in  $\alpha$ -Thalassemia Major: A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2013. 128(3): p. 281-308.
21. Cappellini, M.D., et al., in *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia 2008*: Nicosia (CY).
22. Vento, S., F. Cainelli, and F. Cesario, Infections and thalassaemia. *Lancet Infectious Diseases*, 2006. 6(4): p. 226-233.
23. Berdoukas, V., T.D. Coates, and Z.I. Cabantchik, Iron and oxidative stress in cardiomyopathy in thalassemia. *Free Radic Biol Med*, 2015. 88(Pt A): p. 3-9.
24. Borgna-Pignatti, C., et al., Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol*, 2004. 124(1): p. 114-117.
25. Premawardhena, A., et al., Genetic determinants of jaundice and gallstones in haemoglobin E beta thalassaemia. *Lancet*, 2001. 357(9272): p. 1945-1946.
26. Davies, J.M., et al., Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol*, 2011. 155(3): p. 308-17.
27. Fung, E.B., et al., Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol*, 2006. 135(4): p. 574-82.

28. Borgna-Pignatti, C., et al., Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*, 2004. 89(10): p. 1187-93.
29. Haidar, R., et al., The Spine in beta-Thalassemia Syndromes. *Spine*, 2012. 37(4): p. 334-339.
30. Ferrara, M., et al., Effect of VDR polymorphisms on growth and bone mineral density in homozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 2002. 117(2): p. 436-440.
31. Fung, E.B., et al., Zinc supplementation improves bone density in patients with thalassemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2013. 98(4): p. 960-971.
32. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995. 42(6): p. 581-6.
33. Tsay, J., et al., Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood*, 2010. 116(14): p. 2582-9.
34. Rossi, F., et al., Iron overload causes osteoporosis in thalassemia major patients through interaction with transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels. *Haematologica*, 2014. 99(12): p. 1876-1884.
35. Chan, Y.L., et al., Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patients - Radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clinical Radiology*, 2000. 55(8): p. 610-614.
36. Hahalis, G., et al., Heart failure in beta-thalassemia syndromes: A decade of progress. *American Journal of Medicine*, 2005. 118(9): p. 957-967.
37. Olivieri, N.F., et al., Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*, 1994. 331(9): p. 574-8.
38. Charafeddine, K., et al., Survival and Complications of Beta-Thalassemia in Lebanon. *Acta Haematol*, 2008. 120(2): p. 112-116.
39. Wood, J.C., Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev*, 2008. 22 Suppl 2: p. S14-21.
40. Hahalis, G., et al., Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: Echocardiographic and clinical correlates. *American Heart Journal*, 2001. 141(3): p. 428-434.
41. Detterich, J., et al., Electrocardiographic consequences of cardiac iron overload in thalassemia major. *Am J Hematol*, 2012. 87(2): p. 139-144.



42. Hahalis, G., et al., Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *European Heart Journal*, 2002. 23(2): p. 147-156.
43. Kremastinos, D.T., et al., Association of heart failure in homozygous beta-thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation*, 1999. 100(20): p. 2074-8.
44. Kremastinos, D.T., et al., Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation*, 1995. 91(1): p. 66-71.
45. Singer, S.T., et al., Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol*, 2006. 81(9): p. 670-5.
46. Aessopos, A. and D. Farmakis, Pulmonary hypertension in beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*, 2005. 1054: p. 342-9.
47. Du, Z.D., et al., Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *American Heart Journal*, 1997. 134(3): p. 532-7.
48. Borgna-Pignatti, C., et al., Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*, 1998. 850: p. 227-31.
49. Pennell, D.J., et al., Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 2006. 107(9): p. 3738-3744.
50. Moussavi, F., et al., Optimal method for early detection of cardiac disorders in thalassemia major patients: magnetic resonance imaging or echocardiography? *Blood Res*, 2014. 49(3): p. 182-6.
51. Brittenham, G.M., et al., Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol*, 1993. 42(1): p. 81-5.
52. Anderson, L.J., et al., Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematol*, 2006. 115(1-2): p. 106-8.
53. Kremastinos, D.T., et al., Global and segmental left ventricular function in beta-thalassemia. *Cardiology*, 1985. 72(3): p. 129-39.
54. Frohlich, E., Cellular targets and mechanisms in the cytotoxic action of non-biodegradable engineered nanoparticles. *Curr Drug Metab*, 2013. 14(9): p. 976-88.
55. Pennell, D.J., T2\*magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Cooley's Anemia Eighth Symposium*, 2005. 1054: p. 373-378.

56. Westwood, M., et al., A single breath-hold multiecho T2\* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2003. 18(1): p. 33-9.
57. Pepe, A., et al., Multislice multiecho T2\* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2006. 23(5): p. 662-8.
58. Wood, J.C., Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011. 2011: p. 443-50.
59. Mazza, P., et al., Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*, 1995. 80(5): p. 398-404.
60. Wood, J.C., History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation*, 2009. 120(20): p. 1937-9.
61. Modell, B., et al., Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2008. 10: p. 42.
62. Cao, A., P. Moi, and R. Galanello, Recent advances in beta-thalassemyas. *Pediatr Rep*, 2011. 3(2): p. e17.
63. Adams, J.E., D.R. Abendschein, and A.S. Jaffe, Biochemical Markers of Myocardial Injury - Is Mb Creatine-Kinase the Choice for the 1990s. *Circulation*, 1993. 88(2): p. 750-763.
64. Hasic, S., et al., Cardiac troponin I: the gold standard in acute myocardial infarction diagnosis. *Bosn J Basic Med Sci*, 2003. 3(3): p. 41-4.
65. Balling, L. and F. Gustafsson, Copeptin as a biomarker in heart failure. *Biomark Med*, 2014. 8(6): p. 841-54.
66. Bodor, G.S., et al., Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem*, 1995. 41(12 Pt 1): p. 1710-5.
67. Jaffe, A.S., et al., Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(17): p. 1819-24.
68. Keller, T., et al., Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*, 2011. 306(24): p. 2684-93.
69. Januzzi, J.L., Jr., et al., High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation*, 2010. 121(10): p. 1227-34.

70. Saenger, A.K. and A.S. Jaffe, Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB. *Circulation*, 2008. 118(21): p. 2200-6.
71. Thygesen, K., J.S. Alpert, and H.D. White, Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2007. 28(20): p. 2525-38.
72. Macrae, A.R., et al., Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem*, 2006. 52(5): p. 812-8.
73. Yousufuddin, M., et al., Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*, 2016.
74. Saunders, J.T., et al., Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 2011. 123(13): p. 1367-76.
75. de Winter, R.J., et al., Diagnostic accuracy of myoglobin concentration for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med*, 2000. 35(2): p. 113-20.
76. Romic, Z., L. Mayer, and M. Kirin, [Biochemical markers in acute coronary syndrome]. *Acta Med Croatica*, 2004. 58(2): p. 111-4.
77. Panteghini, M., et al., Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. International Federation of Clinical Chemistry. *Clin Chem Lab Med*, 1999. 37(6): p. 687-93.
78. Torres, P.A., et al., Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*, 2015. 15(1): p. 58-69.
79. Bessman, S.P. and C.L. Carpenter, The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu Rev Biochem*, 1985. 54: p. 831-62.
80. Roberts, R., et al., Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1975. 36(4): p. 433-7.
81. Siegel, A.J., L.M. Silverman, and W.J. Evans, Elevated skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA*, 1983. 250(20): p. 2835-7.
82. Iwanaga, Y., et al., B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(4): p. 742-8.

83. Kemperman, H., et al., B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP in patients with end-stage heart failure supported by a left ventricular assist device. *Clin Chem*, 2004. 50(9): p. 1670-2.
84. Troughton, R.W. and A.M. Richards, B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009. 2(2): p. 216-25.
85. Kinnunen, P., O. Vuolteenaho, and H. Ruskoaho, Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology*, 1993. 132(5): p. 1961-70.
86. Tamura, N., et al., Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(8): p. 4239-44.
87. Raymond, I., et al., 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(7): p. 745-51.
88. Das, S.R., et al., Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*, 2005. 112(14): p. 2163-8.
89. Anwaruddin, S., et al., Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(1): p. 91-7.
90. Richards, A.M., et al., Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation*, 1999. 99(6): p. 786-92.
91. Chen, A.A., et al., NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *European Heart Journal*, 2006. 27(7): p. 839-45.
92. Hartmann, F., et al., Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*, 2004. 110(13): p. 1780-6.
93. Schou, M., et al., The relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk for hospitalization and mortality is curvilinear in patients with chronic heart failure. *American Heart Journal*, 2007. 154(1): p. 123-9.

94. Balkan, C., et al., Relation between NT-proBNP levels, iron overload, and early stage of myocardial dysfunction in beta-thalassemia major patients. *Echocardiography*, 2012. 29(3): p. 318-25.
95. Kremastinos, D.T., et al., NT-proBNP levels and diastolic dysfunction in beta-thalassaemia major patients. *Eur J Heart Fail*, 2007. 9(5): p. 531-6.
96. Kremastinos, D.T., et al., Predictive value of B-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in beta-thalassemia major. *American Heart Journal*, 2010. 159(1): p. 68-74.
97. Waldo, S.W., et al., Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(19): p. 1874-82.
98. Sezgin Evim, M., et al., The value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive cardiac failure and respiratory distress due to pulmonary aetiologies in infants and children. *Cardiol Young*, 2010. 20(5): p. 495-504.
99. Flynn, P.A., et al., The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr*, 2005. 147(1): p. 38-42.
100. Kurotobi, S., et al., Brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular diastolic dysfunction in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 2005. 26(4): p. 425-30.
101. Germanakis, I., et al., Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol*, 2006. 108(2): p. 212-5.
102. Morgenthaler, N.G., et al., Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*, 2006. 52(1): p. 112-9.
103. Khan, S.Q., et al., C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*, 2007. 115(16): p. 2103-10.
104. Holwerda, D.A., A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*, 1972. 28(3): p. 334-9.
105. Rutishauser, J., [Copeptin: diagnostic parameter, biomarker, or both?]. *Ther Umsch*, 2009. 66(11): p. 731-4.
106. Bhandari, S.S., et al., Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)*, 2009. 116(3): p. 257-63.

107. Kristyagita, A. and B.B. Siswanto, The role of copeptin as a novel cardiovascular biomarker. *Medical Journal of Indonesia*, 2015. 24(1): p. 59-66.
108. Elshafei, A., et al., Copeptin: a neuroendocrine biomarker in acute myocardial infarction. *Annu Rev Res Biol*, 2013. 3(4): p. 1040-54.
109. Nickel, C.H., R. Bingisser, and N.G. Morgenthaler, The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med*, 2012. 10: p. 7.
110. Morgenthaler, N.G., et al., Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 19(2): p. 43-49.
111. Dobsa, L. and K.C. Edozien, Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med (Zagreb)*, 2013. 23(2): p. 172-90.
112. Katan, M. and M. Christ-Crain, The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*, 2010. 140: p. w13101.
113. Seelig, E., et al., Concentrations of the stress hormone copeptin increase upon hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes dependent of hypoglycaemia awareness. *Plos One*, 2013. 8(8): p. e72876.
114. Katan, M., et al., Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008. 29(3): p. 341-6.
115. Gu, Y.L., et al., Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*, 2011. 100(12): p. 1069-76.
116. Keller, T., et al., Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(19): p. 2096-106.
117. Folli, C., et al., Diagnostic role of copeptin in patients presenting with chest pain in the emergency room. *Eur J Intern Med*, 2013. 24(2): p. 189-93.
118. Chenevier-Gobeaux, C., et al., Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *Int J Cardiol*, 2013. 166(1): p. 198-204.
119. Potocki, M., et al., Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart*, 2012. 98(7): p. 558-65.

120. Ray, P., et al., Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *Am J Emerg Med*, 2012. 30(3): p. 440-8.
121. Kelly, D., et al., C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail*, 2008. 14(9): p. 739-45.
122. Lukaszyk, E. and J. Malyszko, Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact. *Adv Med Sci*, 2015. 60(2): p. 335-41.
123. Morgenthaler, N.G., Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail*, 2010. 16 Suppl 1: p. S37-44.
124. Neuhold, S., et al., Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(4): p. 266-72.
125. Maisel, A., et al., Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*, 2011. 4(5): p. 613-20.
126. Alehagen, U., et al., Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA*, 2011. 305(20): p. 2088-95.
127. Balling, L., et al., Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail*, 2012. 18(5): p. 351-8.
128. Schiller, N.B., et al., Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 1989. 2(5): p. 358-67.
129. Lang, R.M., et al., Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006. 7(2): p. 79-108.
130. Kitabatake, A., et al., Trans-Mitral Blood-Flow Reflecting Diastolic Behavior of the Left-Ventricle in Health and Disease - a Study by Pulsed Doppler Technique. *Japanese Circulation Journal-English Edition*, 1982. 46(1): p. 92-102.
131. Isaz, K., et al., Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*, 1989. 64(1): p. 66-75.

132. Isaza, K., et al., A new Doppler method of assessing left ventricular ejection force in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1989. 64(1): p. 81-7.
133. Sohn, D.W., 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(2): p. 474-80.
134. Waggoner, A.D. and S.M. Bierig, Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001. 14(12): p. 1143-52.
135. Forfia, P.R., et al., Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(9): p. 1034-41.
136. Vasan, R.S. and D. Levy, The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med*, 1996. 156(16): p. 1789-96.
137. Vitarelli, A. and M. Gheorghide, Diastolic heart failure: Standard Doppler approach and beyond. *American Journal of Cardiology*, 1998. 81(12A): p. 115g-121g.
138. Vasan, R.S., E.J. Benjamin, and D. Levy, Prevalence, Clinical-Features and Prognosis of Diastolic Heart-Failure - an Epidemiologic Perspective. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 26(7): p. 1565-1574.
139. Verdecchia, P., et al., Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 25(4): p. 871-8.
140. Vasan, R.S. and D. Levy, Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*, 2000. 101(17): p. 2118-21.
141. Khouri, S.J., et al., A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. 17(3): p. 290-7.
142. Feigenbaum, H., Armstrong WF, Ryan T., *Echocardiography*. Sixth ed 2004, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
143. CY, H., *Echocardiographic Assessment of Diastolic Function*, in *Essential Echocardiography: A Practical Handbook with DVD*, S. Solomon, Editor 2007, Humana Press Inc: New Jersey. p. 119-131.
144. Appleton, C.P., L.K. Hatle, and R.L. Popp, Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 1988. 12(2): p. 426-40.



145. Appleton, C.P., L.K. Hatle, and R.L. Popp, Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1988. 11(4): p. 757-68.
146. Xie, G.Y., et al., Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 24(1): p. 132-9.
147. Galderisi, M., Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound*, 2005. 3: p. 9.
148. Leite-Moreira, A.F., Heart failure - Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*, 2006. 92(5): p. 712-718.
149. Klein, A.L., et al., Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation*, 1991. 83(3): p. 808-16.
150. Yamamoto, K., et al., Effects of heart rate on left ventricular filling dynamics: assessment from simultaneous recordings of pulsed Doppler transmitral flow velocity pattern and haemodynamic variables. *Cardiovasc Res*, 1993. 27(6): p. 935-41.
151. Garcia, M.J., et al., Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 27(1): p. 108-14.
152. Farias, C.A., et al., Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999. 12(8): p. 609-17.
153. Yu, C.M., et al., Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation*, 1996. 93(8): p. 1509-14.
154. Habib, G.B. and W.A. Zoghbi, Doppler assessment of right ventricular filling dynamics in systemic hypertension: comparison with left ventricular filling. *American Heart Journal*, 1992. 124(5): p. 1313-20.
155. Yu, C.M. and J.E. Sanderson, Right and left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure: effect of age, sex, heart rate, and respiration on Doppler-derived measurements. *American Heart Journal*, 1997. 134(3): p. 426-34.
156. Kukulski, T., et al., Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000. 13(3): p. 194-204.

157. Tei, C., New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol*, 1995. 26(2): p. 135-6.
158. Tei, C., et al., New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 1995. 26(6): p. 357-66.
159. Eidem, B.W., et al., Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr*, 1998. 11(9): p. 849-56.
160. Tanaka, S., Standard measurement of cardiac function indexes. *J Med Ultrasonics*, 2006. 33(The Terminology and Diagnostic Criteria Committee of The Japan Society of Ultrasonics in Medicine): p. 123-127.
161. Tei, C., et al., Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 28(3): p. 658-64.
162. Tei, C., et al., Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 1996. 9(6): p. 838-47.
163. Sanchez Mejia, A.A., et al., Tissue Doppler septal Tei index indicates severity of illness in pediatric patients with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol*, 2014. 35(3): p. 411-8.
164. Olson, J.M., B.A. Samad, and M. Alam, Myocardial Performance Index Determined by Tissue Doppler Imaging in Patients With Systolic Heart Failure Predicts Poor Long-Term Prognosis: An Observational Cohort Study. *J Card Fail*, 2016.
165. Goroshi, M. and D. Chand, Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart J*, 2016. 68(1): p. 83-7.
166. Turfan, M., et al., Correlation of the myocardial performance index with plasma B-type natriuretic peptide levels in type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Kardiol Pol*, 2012. 70(6): p. 556-62.
167. Lakoumentas, J.A., et al., The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol*, 2005. 46(1): p. 52-8.
168. Moller, J.E., S.H. Poulsen, and K. Egstrup, Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999. 12(12): p. 1065-72.

169. Eto, G., et al., Assessment of global left ventricular function in normal children and in children with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999. 12(12): p. 1058-64.
170. Van de Veire, N.R., et al., Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart*, 2008. 94(8): p. 1065-74.
171. Kostopoulou, A.G., et al., The pathophysiological relationship and clinical significance of left atrial function and left ventricular diastolic dysfunction in beta-thalassemia major. *Am J Hematol*, 2014. 89(1): p. 13-8.
172. Nagueh, S.F., et al., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22(2): p. 107-33.
173. Nagueh, S.F., et al., Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(6): p. 1527-33.
174. Sharifov, O.F., et al., Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 2016. 5(1).
175. Barosi, G., et al., Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on iron overloaded patients. *European Journal of Haematology*, 1989. 42(4): p. 382-8.
176. Vogel, M., et al., Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *European Heart Journal*, 2003. 24(1): p. 113-9.
177. Agha, H.M., et al., Early detection of right ventricular diastolic dysfunction by pulsed tissue Doppler echocardiography in iron loaded beta thalassemia patients. *Pediatr Cardiol*, 2015. 36(3): p. 468-74.
178. AboHadeed, H.M., et al., Assessment of cardiac functions in children with sickle cell anemia: doppler tissue imaging study. *Arch Med Res*, 2015. 46(6): p. 462-9.
179. Spirito, P., et al., Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation*, 1990. 82(1): p. 88-94.
180. Kremastinos, D.T., et al., Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. *Circulation*, 1993. 88(3): p. 1127-35.
181. Iarussi, D., et al., Pulsed Doppler tissue imaging and myocardial function in thalassemia major. *Heart Vessels*, 2003. 18(1): p. 1-6.

182. Cheung, Y.F., G.C. Chan, and S.Y. Ha, Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation*, 2002. 106(20): p. 2561-6.
183. Tuluce, K., et al., Relation between NT-proBNP levels, iron overload and early stage of myocardial dysfunction in beta-thalassemia major patients. *European Heart Journal*, 2011. 32: p. 213-213.
184. Oztarhan, K., et al., Assessment of cardiac parameters in evaluation of cardiac functions in patients with thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012. 29(3): p. 220-34.
185. Yavuz, T., et al., Assessment of diastolic function in children and adolescents with beta-thalassemia major by tissue Doppler imaging. *Turk Pediatri Arsivi-Turkish Archives of Pediatrics*, 2011. 46(1): p. 26-32.
186. Maggio, A., et al., Serial echocardiographic left ventricular ejection fraction measurements: a tool for detecting thalassemia major patients at risk of cardiac death. *Blood Cells Mol Dis*, 2013. 50(4): p. 241-6.
187. Akpınar, O., et al., Tissue doppler imaging and NT-proBNP levels show the early impairment of ventricular function in patients with beta-thalassaemia major. *Acta Cardiol*, 2007. 62(3): p. 225-31.
188. Delaporta, P., et al., Correlation of NT-proBNP levels and cardiac iron concentration in patients with transfusion-dependent thalassemia major. *Blood Cells Mol Dis*, 2013. 50(1): p. 20-4.