

765373

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA TEKRARLAYAN KAN
TRANSFÜZYONLARINA BAĞLI GELİŞEN KARDİYAK KOMPLİKASYONLARIN
GATED SPECT MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gonca KARA GEDİK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem ÇAĞLAR TUNCALI

ANKARA
2005

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumunda çok değerli katkılarından dolayı öncelikle tez danışmanım sayın Prof.Dr. Meltem Çağlar Tuncalı'ya ve Pediatrik Hematoloji Öğretim Üyesi sayın Prof.Dr. Fatma Gümrük'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince hiçbir katkıyı esirgemeyen ve üstün bilgi birikimleri ve değerli görüşleri ile kendime her zaman kılavuz edindiğim başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Tülin Aras olmak üzere değerli hocalarım sayın Prof.Dr. Biray Caner'e, sayın Prof.Dr. Belkıs Erbaş'a, sayın Prof.Dr. Ömer Uğur'a, sayın Doç.Dr.Pınar Özgen Kıratlı'ya ve sayın Yrd.DoçDr. Eser Lay Ergün'e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca daima birlikte uyum içinde çalıştığım ve tezimin oluşumundaki yardımlarını asla unutmayacağım Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda görevli tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm teknik ve idari personele ve her durumda arkamda hissettiğim destek ve güven duyguları için sevgili eşim ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Talasemi majörde ciddi aneminin düzeltilmesi amacıyla yapılan kan transfüzyonları, sağ kalım sürelerini uzatmakla beraber yaşam tehdit eden komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Kardiyak komplikasyonlar ölüm nedenlerinin başında gelmekte, konjestif klap yetmezliği ya da aritmi ile kendini gösteren kardiyak toksisite serbest demirin lipid peroksidasyonu üzerindeki katalitik etkilerine ikincil gelişmektedir. Demir LDL peroksidasyonuna neden olarak koroner arter hastalığı gelişimini de indükleyebilmektedir. Bu hastalar ferritin değerleri ve ekokardiyografi ile takip edilmektedir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi koroner arter hastalığı tanısında duyarlı ve özgül bir test olmakla birlikte talasemi majörlü hastalarda nadiren kullanılmaktadır.

Hacettepe pediatri hastanesinde talasemi majör nedeniyle takip edilen 42 hasta (22 erkek, 20 kız, ortalama yaş 17 ± 5.28) bu çalışmaya dahil edildi. Kardiyak fonksiyonların egzersiz ve istirahat Tc-99m tetrofosmin gated miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirildiği çalışmada kardiyak toksisitenin immünolojik yönü, HLA histokompatibilite antijenlerinin çalışılması ile araştırıldı. Sintigrafi sonuçları ekokardiyografi ve ferritin değerleri ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda 41 hastanın miyokard perfüzyon bulguları normaldi. 1 hastada inferior duvarda sabit perfüzyon kaybı saptandı. Gated çalışmada 5 hastada global, 4 hastada septal, 1 hastada inferior duvarda olmak üzere 10 hastada duvar hareket bozukluğu izlendi. Bu 10 hastanın 5'inde ekokardiyografide sistolik, 2'sinde diyastolik disfonksiyon, 1'inde sol ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi mevcuttu. Ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon tanımlanan hastalardan 1'inde sintigrafide septal bölgede hipokinezi, diğerinde istirahat ejeksiyon fraksiyonunun egzersiz ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek olduğu dikkati çekti. LDL ve kolesterol düzeyleri bakılan tüm hastalarda normal sınırlardaydı ve ferritin değeri ≥ 2000 ng/ml olan hastalarla <2000 ng/ml olan hastalar arasında sintigrafik olarak saptanan duvar hareket bozukluğunun gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Gated çalışmada duvar hareket bozukluğu tespit edilen hastalarda HLA DQA1 0505 alel frekansı fazla bulundu. Talasemi majörlü olgularda duvar hareketlerinin gated miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirilebileceği ve ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon tanımlanan hastalarda prelinik sistolik disfonksiyonun sintigrafi ile araştırılabileceği sonucuna varıldı. Koroner arter hastalığının gelişim açısından ferritin-LDL birlikteliğinin gerekli olduğu, laboratuvar bulgularının kardiyak disfonksiyonu öngörmeye yetersiz oldukları düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Talasemi majör, demir, kardiyak toksisite, gated miyokard perfüzyon sintigrafisi

ABSTRACT

While the blood transfusions performed in patients with thalassemia major reduces the severity of the anemia, it causes some complications that limits the overall survival. Cardiac complications are the most common cause of death and presents either congestive heart failure or arrhythmia. Free iron plays a catalytic role in lipid peroxidation which is the basis of iron induced cardiac toxicity. It may also be involved in the pathogenesis of atherosclerosis by LDL peroxidation. In order to determine cardiac performance and effectiveness of the chelation therapy, thalassemia major patients are followed by echocardiography and ferritin levels. As well as being a sensitive and specific method in the diagnosis of coronary artery disease, gated myocard perfusion scintigraphy can also be used in the evaluation of wall motion abnormalities, but is rarely used in patients with thalassemia major.

In this study cardiac toxicity was evaluated in 42 thalassemia major patients (22 boy, 20 girl, mean age 17 ± 5.28) by exercise and rest Tc-99m tetrofosmin gated myocard perfusion scintigraphy. The relation between cardiac toxicity and immunology was also investigated by HLA histocompatibility antigens, and the results of scintigraphy were compared with echocardiography and ferritin levels.

In 41 patients myocard perfusion scintigraphy were normal. In 1 patient there was a fixed perfusion defect in the inferior wall of the left ventricle. The results of gated myocard perfusion scintigraphy were abnormal in 10 patients in whom, 5 global, 4 septal and 1 inferior wall motion abnormalities were detected. In 5 of these patients systolic, in 2 patients diastolic dysfunction and in 1 patient dilatation and left ventricle hypertrophy was reported by echocardiography. In the patients whose diastolic dysfunction was documented by echocardiography, scintigraphy revealed septal hypokinesis in 1 patient, and a higher rest ejection fraction than exercise in the other. LDL and cholesterol levels were investigated in 21 patients and the levels were within normal limits in these patients. There was no significant difference in terms of wall motion abnormality in the patients whose ferritin levels were above and below 2000 ng/ml. HLA DQA1 0505 allele frequency was higher in 10 patients who had wall motion abnormality.

In patients with thalassemia major, cardiac complications can be evaluated by gated myocard perfusion scintigraphy. In patients whose diastolic dysfunction is detected by echocardiography, preclinical systolic dysfunction can be investigated by scintigraphy. Ferritin and LDL elevations are both necessary for the formation of atherosclerosis, and laboratory results are inadequate in predicting the cardiac toxicity.

Key words: thalassemia major, iron, cardiac toxicity, gated myocard perfusion scintigraphy.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
GRAFİKLER	xii
ŞEKİLLER	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Moleküler Patoloji	3
Patofizyoloji	5
Klinik Sendromlar ve Tanı Yöntemleri	6
Prenatal Tanı	8
Beta Talasemi Majör Tedavisi	9
Kardiyomiyopatiler	15
Kardiyovasküler Hasarın Patogenezi	16
Kardiak Komplikasyonların Tanısında Kullanılan Noninvazif Yöntemler	19
GEREÇ VE YÖNTEM	31
Hasta Özellikleri	31
Ölçümler	31
Myokard Perfüzyon Sintigrafisi	32
Gated SPECT Çalışması	34
Ekokardiyografi	34
İstatistiksel Analiz	34
SONUÇLAR	35
Hasta Özellikleri	35
Ekokardiyografi Bulguları	35
Direkt Grafi Bulguları	35
Egzersiz Testi ve Perfüzyon Bulguları	37
Egzersiz ve İstirahat Gated SPECT Bulguları	37

TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	65



SİMGELER VE KISALTMALAR

A.B.D	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alenin Aminotransaminaz
AST	Aspartat Aminotransaminaz
Anti-HBc	Hepatit B kor antikoru
ATP	Adenozin Trifosfat
CMV	Sitemegalovirüs
DF	Desferrioksamin B
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBV	Ebstein Bar Virüs
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
FK	Fraksiyonel Kısalma
GE	General Elektrik
GMPS	Gated Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
Hb A	Hemoglobin A
Hb A ₂	Hemoglobin A ₂
Hb F	Hemoglobin F
Hb H	Hemoglobin H
Hg 201	Civa 201
HLA	Human Leukocyte Antigens
HTLV-1	Human T lymphocyte virus
HbsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
KeV	Kilo Elektron Volt
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LAD	Sol Anterior İnen Arter
LCx	Sol Sirkumfleks Arter
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MBq	Mega bequerel
MCHC	Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Korpüsküler Hacim
mCi	Milicurie
mSv	Milisievert
m-RNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
QGS	Quantitative Gated SPECT
PET	Positron Emission Tomography
RNA	Ribonükleik Asit
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	Software Package for Statistics
Tc-99m	Teknesyum 99m
Tl 201	Talyum 201

TABLolar

Tablo	Sayfa
1.Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötiklerin Fiziksel Özellikleri	26
2.Hastaların Klinik Özellikleri	36
3.Hastaların Egzersiz ve İstirahat Gated SPECT Bulguları	38
4.Duvar Hareket Bozukluklarının Bölgelere Göre Dağılımı ve Skorları	39
5.Sol Ventrikül Duvar Hareket Bozukluğu Saptanan Hastaların Bölgelere, Skorlara ve Egzersiz Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Dağılımı	41
6.Duvar Hareket Bozukluğu Saptanan Hastaların Klinik, Egzersiz ve İstirahat Gated SPECT Bulguları	42
7.Duvar Hareket Bozukluğu Olan ve Olmayan Hastaların Ferritin Değerlerine Göre Dağılımı	43
8.Egzersiz Ejeksiyon Fraksiyonunun Ferritin Değerlerine Göre Dağılımı	44
9.Egzersiz ve İstirahat Ejeksiyon Fraksiyonlarının Ferritin Değerlerine Göre Dağılımı	44
10. Egzersiz ve İstirahat Ejeksiyon Fraksiyonlarının Toplam Transfüzyon Sayısına Göre Dağılımı	45

11.Duvar Hareket Bozukluğu Olan ve Olmayan Hastaların Toplam Transfüzyon Sayısına Göre Dağılımı	45
12.Duvar Hareket Bozukluğu Saptanan Hastaların Kardiyotorasik Orana Göre Dağılımı	46
13.Gated Çalışmada Duvar Hareket Bozukluğu Saptanan 10 Hastanın Sintigrafik Bulgularının Ekokardiyografi Sonuçları ile Karşılaştırılması	47
14.Hastaların İmmünolojik Bulguları	48



GRAFİKLER

Sayfa

1. Duvar Hareket Bozukluğu Saptanan Olguların
Kalınlaşma Skoruna Göre Dağılımı

40

2. Duvar Hareket Bozukluğu Olan Hastaların
Egzersiz Ejeksiyonu ile İstirahat Ejeksiyon Fraksiyonlarının
Hareket Skorlarına Göre Dağılımı

43

ŞEKİLLER

1. Sol Ventrikülün Segmenter Bölünmesi

33



GİRİŞ

Talasemi majörlü hastalarda mortalitenin en önemli nedeni tekrarlayan kan tansfüzyonlarına ikincil gelişen kalp yetmezliği ve aritmilere bağlı ani ölümlerdir. Kardiak toksisite sistolik parametrelerin bozulduğu bir tabloyla kendini gösterir. Bu hastalarda ayrıca serbest demirin katalizlediği reaksiyonlar sonucu oluşan LDL oksidasyonuna ikincil koroner arter hastalığı gelişebilmekte ve bu olay myokard iskemisine neden olabilmektedir.

Kardiak komplikasyonların değerlendirilmesinde referans test endomiyokardial biyopsidir. Ancak invazif olması ve demirin kalpte nonhomojen bir dağılım göstermesi nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır. Noninvazif tanı yöntemleri arasında ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi yer almaktadır. “Gated” myokard perfüzyon sintigrafisi (GMPS) talasemi majörde rutin olarak kullanılmamakla beraber iskemik/noniskemik kardiyomiyopati ayırıcı tanısında kullanılmakta olan bir görüntüleme yöntemidir. GMPS’nin avantajı koroner arter hastalığı tanısında kullanılan duyarlı ve özgül bir yöntem olmanın yanısıra perfüzyon bilgisine ek olarak myokard kontraksiyonlarının da değerlendirilebilmesidir. Bunun için kullanılan ajanlar Tc-99m ile işaretli radyofarmasötiklerdir. Enjeksiyonu takiben “gated” tarzında alınan görüntüler ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareketleri ve kalınlaşması değerlendirilebilmektedir.

Çalışmamızda gated Tc-99m Tetrofosmin myokard perfüzyon sintigrafisi egzersiz ve istirahat anında kullanılarak talasemi majörlü hastalardaki kardiak toksisite araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Hemoglobin eritrositlerde bulunan 68 kilodalton ağırlığında, akciğerlerdeki oksijeni bağlayan ve bu oksijeni oksijenli solunumun metabolik yollarında kullanılabilmesi için tüm vücuda taşıyan bir hemproteinidir. Fizyolojik önemi moleküler oksijene bağlanabilme özelliği olan bu proteinde, prostetik grup olarak “hem” adında bir siklik tetrapirrol yer alır. Teropiroller, düzeyysel bir halkada dört alfa metilen grupları ile birbirlerine bağlanmış 4 pirol molekülünden meydana gelir. Pirol molekülü iki molekül süksinil-koenzim A ve iki molekül glisinine bağlanması sonucu oluşur. Dört pirol bileşiği kombine olur ve bir protoporfirin bileşiği yapar. Bu bileşik Fe^{+2} ile birleşir ve hem molekülü sentezlenir. Hem molekülünün her biri ribozomlarda sentez edilen 4 globin zincirleri ile bağlanır ve hemoglobin molekülünü oluşturur (1).

Hemoglobin A (Hb A), hem molekülüne 2 alfa (α) ve 2 beta (β) globin zincirini bağlanması sonucu ($\alpha_2\beta_2$) meydana gelir ve normal bir erişkin hemoglobin elektroforezinin %97’sini

temsil eden hemoglobin fraksiyonudur. Hemoglobin A₂ (Hb A₂) hem molekülüne 2 alfa 2 delta (δ) globin zincirinin bağlanması sonucu oluşur (α₂δ₂) ve elektroforezde %2.5-3.2'lik bir orana sahiptir. İntrauterin hayatta mevcut olup daha sonra yerini beta zincir sentezinin artışıyla Hb A'ya bırakan Hemoglobin F (Hb F), hem proteinine 2 alfa 2 gama (γ) zincirinin bağlanması sonucu meydana gelir (α₂γ₂) ve hemoglobin oranının %1'ini teşkil eder (2).

Globin zincir sentezindeki kalitatif bozukluklardan olan hemoglobinopatilerde, zincirin herhangi birindeki yapısal bir değişiklik bu anormal yapıdaki hemoglobinin normal hemoglobine göre daha kolay yıkılmasına neden olur. Eşlik eden klinik tablo, normal yapıda olmayan hemoglobinin fiziksel özellikleri sonucu gelişir. Talasemiler ise globin zinciri sentezinin yokluğu veya azalması ile karakterize heterojen bir grup kalıtsal bozukluktur ve globin zincir sentezindeki kantitatif bozukluklardır. Talasemilerde bir globin zincirinin sentezindeki azalma hücre içi hemoglobinin azalmasına yol açar ve diğer globin zincirinin sentezindeki görece artış eritrosit öncüllerinin ve olgun eritrositlerin yıkımına neden olur (3).

Talasemi dünya çapında en sık rastlanan genetik bozukluktur. Alfa talasemi sık olarak Güney Asya, Çin, Hindistan, Kuveyt, Orta Asya, Yunanistan, İtalya ve Kuzey Avrupa'da karşımıza çıkmaktadır. Tayland'da alfa talasemi insidansı %4.8-10 arasında rapor edilirken ortalama 223.000 insanın alfa talasemi sendromlarından herhangi birine sahip olduğu bildirilmektedir (2). Beta talasemiler otozomal resesif geçiş gösteren hastalıklar içinde ülkemizde ve dünyada en sık görülenidir. Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün beta talasemi geni taşıdığı bilinmektedir. En sık olarak Yunanistan ve İtalya'da olmak üzere Kıbrıs, Türkiye, İran , Suriye, Kuzey ve Batı Afrika'da beta talasemiye rastlanmaktadır (4).

Talasemiler eksik olan globin zincirinin tipine göre sınıflandırılırlar. Normal erişkin hemoglobininin %97'si Hb A olduğu ve bu da 2 alfa 2 beta zincirinden oluştuğu için klinik önemi olan talasemiler alfa ve beta talasemilerdir. Beta talasemi majörde her iki beta geni hastalığı taşır ve bu duruma homozigot beta talasemi denir. İki beta geninden birisi beta talasemi geni taşıyorsa beta talasemi minör veya beta talasemi taşıyıcısı denir. Beta talasemi taşıyıcılığı Türkiye genelinde %2.1 olarak kabul edilip ülke nüfusu ve doğum hızı dikkate alınarak hesap yapıldığında ülkemizde her yıl yaklaşık 150-200 hasta (homozigot) bebeğin doğması beklenmektedir (4). Sık görülmesi, uzun zahmetli bir tedavi süreci gerektirmesi nedeniyle beta talasemi ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur.

MOLEKÜLER PATOLOJİ

Beta Talasemi

Beta globin genleri 11.kromozom üzerinde yerleşmiştir. Bu bölgede gen regülasyonunda hayati öneme sahip olan ve transkripsiyonun başlatılmasından sorumlu “promoter” elementler, her aktif genin başlatma kodonunda yer alır. Ayrıca eritroid spesifik gen ekspresyonunu ve her genin gelişimsel regülasyonunu koordine eden diğer regülatör elementler de beta globin gen bölgesinde bulunmaktadır. Her beta globin geni ekzon adı verilen 3 kodlama bölgesi içerir. Bunlar intron adı verilen iki bölge ile birbirlerinden ayrılmışlardır. 5’ ucunda bulunan “promoter” dizileri beta globin m-RNA sentezinin başlaması için gerekli sinyali sağlar (2).

Alfa talasemilerin aksine beta talasemi sendromları gen delesyonlarından çok gen regülasyonunu yada ekspresyonunu etkileyen mutasyonlar sonucu oluşur.

Talasemili hastaların klonlanmış beta globin genlerinin sekansları incelendiğinde 200 farklı mutasyon bulunduğu saptanmıştır. Bunların büyük bir çoğunluğu tek baz değişiklikleridir. Bu mutasyonlar, beta globin m-RNA transkripsiyonunu etkileyenler (promoter bölge mutasyonları ve zincir terminasyon mutasyonları) ve m-RNA prosesini etkileyenler (bağlanma bölgesi mutasyonları, yeni bağlanma bölgesi sinyaline neden olan mutasyonlar, yanlış kırılmaya neden olan mutasyonlar, kriptik bağlanma yerlerini uyaran mutasyonlar, RNA kırılma defektleri) olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Beta Talasemi majör sendromlarına neden olan bütün mutasyonlar ya beta globin zincir sentezinin yokluğuna (β^0 talasemi), yada sentezin azalmasına (β^+ talasemi) neden olurlar. Beta talasemi majör sendromlarından β^0 talasemi, homozigot durumda β globin zincirlerinin hiç olmayışı ile karakterize iken β^+ talasemi, homozigot durumda β globin zincirlerinin azalması ancak ölçülebilir miktarlarda mevcut oluşuyla karakterizedir (2).

Promoter Bölge Mutasyonları

Promoter bölgesi, transkripsiyonun başlamasını ve hızını kontrol eden bölgedir. Bu nedenle promoter dizilerini ilgilendiren mutasyonlar genellikle globin genlerinin sentezinde yavaşlamaya neden olurlar. Bu mutasyonlar RNA polimerazın bağlanmasını azaltıp m-RNA transkripsiyon hızını normalin %20-30’una indirirler. Bir miktar beta globin sentez edileceği için bu durum β^+ talasemiye neden olur (2).

Zincir Terminasyon Mutasyonları

m-RNA transkripsiyonunun prematür terminasyonu 2 tip mutasyonla gerçekleşir. “Nonsense” mutasyonlarda tek bir nükleotid değişimi transkripsiyonu sonlandırma kodonunun oluşumuna neden olur. “Frameshift” mutasyonlarında nükleotid delesyonu yada katılımı ile üçlü nükleotid gruplamaları yada kodonları kayarak terminasyon kodonlarının oluşumuna neden olabilir. Bu iki tip mutasyonla oluşan m-RNA tüm globin zincir transkripsiyonunu mümkün kılmaz ve sonuçta β^0 talasemi gelişir (2).

Bağlanma Bölgesi Mutasyonları

Verici yada alıcı dinükleotidlerinde gerçekleşen nokta mutasyonları anormal bağlanmalara neden olur. Bu mutasyonlar sonucu değişikliğe uğrayan matur RNA beta glogin sentezi için görev yapamaz. Birinci ve ikinci intronlar arasındaki baz değişiklikleri mutasyon bölgesinde tam bağlanma kaybına neden olurlar. 3' ucundaki intronlarda meydana gelen nokta mutasyonları bu alıcı bölgeleri çalışamaz hale getirir. Sonuçta proseslenmiş m-RNA'da büyük translante olmamış fragmantler kalır. Bu mutasyonlar bağlanma olayının etkinliğini azaltmakla beraber tamamen engel olmazlar ve bu olay β^+ talasemiye yol açar (2).

Yeni Bağlanma Bölgesine Neden Olan Mutasyonlar

Intronlarda meydana gelen pekçok nükleotid değişimi normal bağlanma bölgelerinden çok farklı olmayan sekanslarla sonuçlanabilir. Bu yeni bağlanma yerleri normal bağlanma sekansları ile kompetisyona girerek normal alıcı bölgesi ile bağlanabilir. Bu mutasyon m-RNA'nın prematür terminasyonuna neden olur ancak bir miktar normal m-RNA sentezlenebildiğinden β^+ talasemi izlenir (2).

Kriptik Bağlanma Yerlerini Uyarıcı Mutasyonlar:

Birinci ekzondaki 24. ve 27. kodonlar arasındaki nükleotid sekansları birinci intronun 5' ucundaki normal verici sekansı ile benzerlik gösterir. Bu kriptik bölgedeki mutasyonlar yeni bağlanma sekansı ve normal sekans arasında kompetisyona neden olur ve β^+ talasemi ile seyrederek (3).

RNA Kırılma Defektleri

Üçüncü ekzonun sonunda yer alan 6 AATAAA nükleotidleri m-RNA'nın uygun bir yerinden kesilmesi ve daha sonraki işlem aşamaları için salıverilmesini sağlayan enzimatik reaksiyonu tetiklerler. Bu sinyali değiştiren baz değişiklikleri transkripsiyonun devamına neden olarak

yaklaşık 900 nükleotid uzaktaki diğer kırılma sinyaline kadar transkripsiyonu uzatırlar. Bu mutasyon pre m-RNA'nın uzamasına ve stabil olmamasına neden olur ve β^+ talasemi ile sonuçlanır.

Alfa Talasemi

Alfa talasemideki moleküler patoloji beta talasemiden oldukça farklıdır. En önemli ayırım alfa talasemilerin önemli çoğunun alfa globin gen lokusundaki silinmelere bağlı olmasıdır. 16. kromozomda dört işlevsel alfa globin geni bulunduğundan kromozomlardan yitirilen alfa globin gen sayısına göre 4 değişik şiddette alfa globin gen sendromu görülebilir. Bunlar geniş bir spektrumu kapsar ve ağırlıkları silinmeye uğrayan alfa globin gen sayısı ile orantılıdır. Bir uçta tek bir alfa globin geninin yitimi ile gizli bir taşıyıcılık durumu söz konusu iken diğer uçta dört genin hepsinin birden kaybedilmesi ile karakterize olan uterus içinde fötüs ölümü görülür (Hb Bart's). Hb H'de 3 alfa geni silinmiştir. 2 alfa geninin silinmesi ise alfa talasemi minör olarak adlandırılır.

Hemoliz mekanizması beta talasemidekine benzer. Alfa globin genlerindeki kayıplarla (delesyon) beta globin genlerinde orantısız artışlar başlar. Bunlar hücre içinde çözünmeyen kümeler oluşturarak hücreyi fagositoza götürürler. Ancak alfa zincirleri dışındaki zincir kümeleri daha kolay çözünen ve daha az toksik zincir kümeleri oluşturdukları için alfa talasemilerde inefektif eritropoez ve hemolitik anemi daha hafif olarak gözlenir (3).

PATOFİZYOLOJİ

Beta talasemide bir yada daha fazla polipeptit zincirinin azalmış üretimi 2 olayla sonuçlanır:

1) Azalmış hemoglobin sentezi, 2) Alfa ve alfa dışı zincirler arasındaki dengesizlik.

Yavaşlamış yada azalmış beta globin sentezi, yetersiz HbA yapımına neden olur. Bunu, hücre içi hemoglobin yoğunluğunun azalması ve alfa globin zincir yapımında göreceli artış izler.

Serbest alfa zincirleri çözünmez kümeler oluşturarak eritrositler içinde çökerler. Bu

inklüzyonlar normal eritroid maturasyonunu pek çok aşamada engellerler. İntramedüller aşamada erken eritroblastlar hücre siklusunun G1 fazında apoptosiz sürecine sürüklenirken,

olgun eritrositler alfa zincir kümelerinin hücre zarının zedelemesi ve esnekliğini azaltması

nedeniyle mononükleer fagositik sistem hücreleri tarafında fagosit edilirlir. Çözünmeyen

alfa zincir kümelerinin eritrosit hücre zarına ve iskeletine spectrin/band 3 oranını değiştirerek

ve band 4.1'in fonksiyonunu azaltarak hasar yaptığı gösterilmiştir (5). İnefektif eritropoezin

ve olgun eritrositlerin erken parçalanmasının neden olduğu anemi doku oksijenizasyonunun

azalması nedeni ile eritropoetin sentezini uyarır. Eritropoetin kemik iliğini sitümüle ederek özellikle kafa kemiklerinde ve yüzde iskelet deformitelerine, osteopeni ve kemik mineralizasyonunda fokal defektlere neden olur. Kemik iliği ekspansiyonu aynı zamanda barsaktan demir emilimini arttırarak sistemik demir yüklenmesi ile sonuçlanır.

Alfa talasemide alfa zincir yapımının azalması fetal hayatta gama zincir birikmesine, neonatal dönemde ise beta zincir akümülyasyonuna neden olur. Gama zincir tetramerleri (Hb Bart's) ve beta zincirleri (Hb H) termolabildir ve stabil değildir. Oksijen afiniteleri Hb A'nın 10 katıdır ve Bohr etkisi göstermezler. Hb Bart's ve Hb H'nin bu iki özelliği onları fizyolojik şartlarda oksijen transportu için elverişsiz kılar. Ancak serbest gama ve beta zincirleri serbest alfa zincirlerinden daha az toksik olduğu için inefektif eritropoez beta talasemi sendromlarındaki kadar çarpıcı olmaz (3).

KLİNİK SENDROMLAR VE TANI YÖNTEMLERİ

Oksijen ihtiyacının değişimine adaptasyon olarak hem grubuna bağlı 2 çift globin zincirinden oluşan hemoglobinler embriyo, fötüs ve erişkin bir insanda farklı zamanlarda farklı şekilde kendini gösterir. Fetal hemoglobin ($\alpha_2\gamma_2$) embriyo ve fötüsün ana hemoglobini olup intruterin ve postnatal erken dönemde mevcut olan hemoglobindir. Beta talasemi majörde klinik bulgular gama zincirinden beta zincir sentezine ($\alpha_2\beta_2$) geçişin gerçekleştiği, beta zincir sentezinin arttığı, gama zincir sentezinin azaldığı postnatal 4. ve 6. haftalarda izlenmeye başlar.

Beta Talasemi Sendromları

Beta talasemi sendromları klinik olarak 4 ana grupta toplanmıştır: 1) Talasemi Major, 2) Talasemi İntermedya, 3) Talasemi Minor, 4) Talasemi Minima.

Beta Talasemi Major (Cooley Anemisi)

Beta talaseminin en ciddi klinik formudur. Ciddi anemi, transfüzyon bağımlılığı, demir yüklenmesinin neden olduğu yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla karakterizedir. Beta talasemi majörde ciddi hemolitik aneminin olması ve periferik yaymada hipokromik mikrositik kırmızı hücrelerin izlenmesi tanıda yardımcıdır. Etkilenen infantlar prospektif olarak incelendiğinde dolaşımdaki eritrositlerdeki morfolojik değişikliklerin postnatal 6.haftada izlenebildiği tespit edilmiştir (2). Transfüzyon tedavisinin yokluğunda hemoglobin 3-5 gr/dl'ye kadar düşmektedir. Anemi hipokromik ve mikrositik olup normalde 32-36 g/dL

olan ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) 23-32 g/dL, normalde 80-94 fL olan ortalama korpusküler hacmin (MCV, Mean Corpuscular Volume) 48-72 fL olduğu görülür. Periferik yaymada anizositoz belirgindir ve eritrosit çaplarının 3 ile 15 µm arasında değiştiği dikkati çeker. Hedef hücreler ve bazofilik noktalanma da periferik yaymada izlenen diğer bulgulardır. Hemoglobin elektroforezindeki hemoglobin fraksiyonları genotipik alttipe göre değişmekle beraber hepsinde fetal hemoglobin ($\alpha_2 \gamma_2$) Hb F oranı artmıştır.

Homozigot β^0 talasemi (β^0 / β^0) en ciddi genotipik alttipidir, elektroforezde Hemoglobin A fraksiyonu hiç izlenmez, Hemoglobin F %94, Hemoglobin A₂ ise %1-5.9 oranında izlenir. Homozigot β^+ talasemi genotipi (β^+ / β^+) Mediterranean beta talasemi olarak adlandırılır, kliniğe talasemi major olarak yansımakla beraber dolaşımda ölçülebilir miktarda Hb A mevcuttur. Elektroforezde Hemoglobin F oranı %20-90, Hemoglobin A₂ nin oranı ise %2.4 - 8.7 arasında izlenmektedir. Diğer genotipik alttipler (β^0 / β^+) ve $\delta B^{lepore} / \delta B^{lepore}$ dir (2).

Beta talasemi majörde, gen ekspresyonunun başladığı postnatal 4. ve 6. haftalara kadar asemptomatik olan çocuklarda bu dönemden itibaren büyüme gelişme geriliği ve solukluk izlenir. Aneminin neden olduğu eritropoetin sentezindeki artış özellikle kafa kemiklerinde ve yüzde iskelet deformitelerine, osteopeni ve kemik mineralizasyonunda fokal defektlere neden olur. Optimal transfüzyon tedavisi almayan hastalarda kemik iliği kavitesinde genişleme ve kortekste incelme gelişir. İlk değişiklikler el ve ayak kemiklerinde izlenir. Radyografide metakarpal, metatarsal kemikler ve falankslarda dikdörtgen görünüm ve medulladaki trabekülasyona ikincil mozaik patern dikkati çeker. Kafa kemiklerinin iç ve dış tabula kalınlıkları inceler, maksiller bölgedeki aşırı büyüme yüzde “mongoloid” tip yüz görünümünün gelişimine neden olur (3).

Büyüme ve gelişmedeki bu gecikme ancak agresiv transfüzyon programları ile önlenemez. Ancak transfüzyon programlarına rağmen pubertede gecikme izlenir. Puberte gecikmesi özellikle erkeklerde sık olup sekonder empotans ve infertilite görülebilir. Kız çocuklarında seksüel gelişme daha az etkilenir ancak adet düzensizlikleri dikkat çekicidir.

Beta Talasemi major kliniğinde görülen hepatik ve kardiyak komplikasyonlar tekrarlayan kan transfüzyonlarına ikincil olarak izlenir. Bu konuya daha sonra ayrıntılı olarak yer verilecektir.

Beta Talasemi İntermedya

Klinik ciddiyet açısından talasemi major ve minör arasında yer alan daha az ciddi bir hemolitik anemi formudur. Kronik transfüzyon tedavisi gerekli değildir ve uzun yaşam süreleri mümkündür. Pek çok genotipik alt tipi tanımlanmıştır.

Genotipik olarak talasemi major ile benzerlik gösterir ancak semptomların şiddeti daha düşüktür. Tanısı klinik olarak konur. Kronik anemik olsalar da beraberinde başka bir hastalık yoksa transfüzyon tedavisi yapılmaksızın hemoglobin konsantrasyonu 6-9 g/dL düzeyinde izlenir. Periferik yaymada anizositoz, hipokromi, hedef hücreleri ve bazofilik noktalanma görülür. Hemoglobin elektroforezi bu klinik sendroma neden olan genotipik alttiplerdeki heterojeniteye bağlı olarak oldukça değişkenlik gösterir. Büyüme, gelişme ve puberte pek etkilenmemiş ve fertilitate korunmuştur. Üçüncü ve dördüncü dekada erişen hastalarda prematür ölüm nedeni miyokardial hemosiderozistis (2). Ancak burada demir yüklenmesi gastrointestinal sistemden artmış demir absorpsiyonuna ikincil olarak gelişir.

Beta Talasemi Minör

Prominant bozukluğun eritrosit morfolojisinde olduğu, çok az yada hiç aneminin izlenmediği asemptomatik bir beta talasemi sendromudur. Beta talasemi taşıyıcılığı olarak da adlandırılır. En sık görülen genotipik alttipleri β^0 ve β^+ 'nın heterozigot formlarıdır (β^0/β , β^+/β). Hemoglobin elektroforezinde Hemoglobin A oranının $>90\%$ olduğu, Hemoglobin A₂ oranının $3.5-8\%$ olarak arttığı ve Hemoglobin F'in normal ya da normalin biraz üzerinde olduğu görülür. Klinik olarak asemptomatik olan bireylerde hemoglobin düzeyi 10.9-12.7 gr/dl arasında izlenir. MCV azalmıştır, MCHC normaldir ya da biraz azalmıştır.

Beta Talasemi Minima

Aile çalışmaları yapılmadığı takdirde saptanması güç bir beta talasemi sendromudur. Asemptomatik olan bu olgularda klinik değerlendirme veya konvansiyonel hematolojik değerlendirme tanıda yetersiz kalmaktadır. Hemoglobin elektroforezinde Hemoglobin A, A₂ ve F'in oranları normaldir. Sendroma neden olan sessiz beta talasemi genleri ancak globin zincir sentez çalışmaları ile saptanabilmektedir (2).

PRENATAL TANI

Beta talasemili çocuk doğumları; talasemi taşıyıcılarının bulunması, taşıyıcı olduğu saptanan evliliklerde ailelere genetik danışma verilmesi ve ailenin gebeliğin ilk döneminde prenatal

tanı merkezlerine başvurmasının sağlanması ile önlenebilir. Fetal DNA analizi ile fetal koryon villusu örneklerinden DNA izole edilerek beta talasmi mutasyonları incelenmektedir. Bu yöntem gebeliğin 8.-10. haftalarında uygulanabilmektedir. Yanlış tanı koyma oranı %0 olup komplikasyonla fetus kaybı % 2'dir (4).

BETA TALASEMİ MAJOR TEDAVİSİ: Güncel tedavi yaklaşımı 3 ana başlıkta toplanır:

1. Transfüzyon tedavisi
2. Şelasyon tedavisi
3. Komplikasyonların tedavisi

Transfüzyon tedavisi

Transfüzyon tedavisinde hastanın hemoglobini 10-13 gr/dL, ortalama 12 gr/dL civarında tutulacak şekilde 3-6 hafta aralıklarla kan transfüzyonu yapılır (4). Transfüzyon tedavisine mümkün olan en kısa zamanda başlanır. Transfüzyon için plazmadan ve lökositlerden yoksun eritrosit süspansiyonları kullanılır ve eritrosit süspansiyonları hastaya lökosit filtresi kullanılarak verilir. Transfüzyon tedavisi alan hastalarda talasemiye bağlı komplikasyonlar daha az görülür. Hastalarda anemi düzeltildiğinden dokular yeterli oksijen alır ve daha iyi büyüme gelişme sağlanır. Kemik iliğinin aşırı çalışması önlenir, kemikler normal olarak gelişir ve yüz şekli normal olarak kalır.

Şelasyon tedavisi

Transfüzyona bağımlı talasemi majör hastaları transfüzyon rejimi ve gerektiğinde yapılan splenektomi ile sağlıklı bir çocukluk dönemi geçirebilir. Ancak bu yolla ikinci on yılda demir birikimi komplikasyonları gelişecektir. Vücuttan demiri atmak için özel bir mekanizma yoktur. Hastalarda gerek transfüzyona gerek absorpsiyon artmasına bağlı olarak meydana gelen demir birikimini önlemek için demir bağlayıcı ajanların kullanılması gerekmektedir. Demirin vücuttan atılımı için demir bağlayıcı ajan olarak desferrioksamin B(DF) kullanılmaktadır. DF tedavisi ile amaç demir yüklenmesini en aza indirmektir.

DF tedavisine askorbik asit ilavesi idrarla atılan demir miktarını artırır. Bunu şelasyona uygun labil demir havuzunun hacmini artırarak yapar. Önerilen askorbik asit dozu 100-200 mg/gün'dür.

Splenektomi

Talasemik bir hastada n6tropeni ve trombositopeni gelişirse, purpura ve açıklanamayan kanama eğilimi artarsa, transfüzyon aralığı kısılarsa ve dalak büyürse hipersplenizm olasılığı akla gelir. Büyük dalak dolaşımdaki eirtrositlerin büyük bir bölümünü depolar, eritrositleri yıkar plazma volümünü arttırarak anemiye ağırlaştırır. Klinik uygulamada splenektomi kararı hipersplenizm bulgularının gelişmesine, organ büyüklüğüne ve transfüzyon ihtiyacındaki artışa dayanılarak verilir.

Tedaviye bağlı komplikasyonlar ve tedavisi: Tedaviye bağlı komplikasyonlar başlıca 3 grupta toplanır:

1. Transfüzyon komplikasyonları

a. Akut komplikasyonlar

Hipersensitivite reaksiyonları

Bir veya birden fazla kan grubu antijenlerine karşı sensitizasyon

b. Kronik komplikasyonlar

Kan transfüzyonları ile bulaşan enfeksiyonlar

Sekonder hemosiderozis.

2. Splenektomi komplikasyonları

a. Ağır ve öldürücü enfeksiyonlar

b. Postoperatif venöz trombotik epizotlar

c. Demir yükünün artması

d. Perikardit atakları

e. Rekürren hipersplenizm

3. Şelasyon komplikasyonları

a. DF'nin toksik etkileri

b. Askorbik asidin toksik etkileri

Transfüzyon komplikasyonları

Akut komplikasyonlar

Hipersensitivite reaksiyonları

Değişik derecede ürtikeryal veya febril reaksiyonlardır. Lökositotoksik antikorların varlığına bağlı olarak gelişir. Bu reaksiyonların gelişimini engellemek için yıkanmış eritrosit süspansiyonları kullanılmakta ve kan bankasında yada hasta başında lökosit filtresi kullanılarak lökositten arındırma yapılmaktadır.

Bir veya birden fazla kan grubu antijenlerine karşı sensitizasyon

Kronik transfüzyon tedavisi uygulamasına bağlı olarak talasemi majörlü hastalarda %25 oranında allosensitizasyon gelişme ihtimali vardır. Sensitizasyon geliştiren eritrosit antijenleri başlıca Rh antijen D, C, c, E, Kell ve Fy'dir. Bu reaksiyonları önlemek için transfüzyon programı öncesinde alıcının genotipi belirlenmekte ve aynı genotipik kan transfüzyonu yapılmaktadır.

Kronik komplikasyonlar

Kan transfüzyonları ile bulaşan enfeksiyonlar

Transfüzyonlarla başlıca Hepatit B ve C enfeksiyonları geçebilir. Diğer enfeksiyonlar sitomegalovirüs(CMV), Ebstein-Barr virus(EBV), sfiliz, malariya ve Human T lymphocyte virus (HTLV-1)'tür. Bu nedenele transfüzyon programında olan hastalar 6 ay aralarla Hepatit B ve C yönünden değerlendirilmekte ve HbsAg ve anti-HBc negatif bulunanlar aşılanmaktadır.

Sekonder hemosiderozis

Talasemik hastalarda şelasyon tedavisine rağmen özellikle 10 yaş üstünde demir yüklenmesine bağlı komplikasyonlar sık görülür. Demir absorpsiyonunun artmasına ve transfüzyonlara bağlı olarak hemen hemen tüm organlarda demir birikimi olur. Kalp, karaciğer ve endokrin bezler en çok zarara uğrayan organlardır.

Hepatik Komplikasyonlar

Talasemik hastalarda zamanla kronik karaciğer hastalığı ve siroz gelişir. Hepatik komplikasyonlar pekçok nedene bağlıdır. Bunlar içinde en önemlisi demir yüklenmesi ve transfüzyonlarla geçen viral ajanlara bağlı gelişen hepatitlerdir. Hastalar 3-6 ay aralarla

hepatit belirleyicileri ve transaminazlar yönünden değerlendirilmekte ve gerektiğinde karaciğer biyopsisi yapılmaktadır.

Endokrin Komplikasyonlar:

- a.Büyüme geriliği
- b.Pübertal gelişmenin gecikmesi
- c.Hipotiroidizm
- d.Hipoparatiroidizm
- e.Diabetes Mellitus

Büyüme geriliği

Büyüme geriliği hipertransfüzyon rejiminden önce kronik anemiye bağlı olarak erken çocukluk döneminde görülürken, bu rejim başladıktan sonra endokrin nedenlere bağlı olarak püberte döneminde görülmektedir. Hastaların büyük bir kısmında büyüme hormonu eksikliği saptanmakta ve eksikliği kesin olarak gösterildikten sonra yerine koyma tedavisi bazı hastalarda gerekebilmektedir.

Pübertal gelişmenin gecikmesi

Talasemik hastaların çoğunda pübertal gelişme gecikmiştir veya olmamaktadır. Gecikmiş püberte demir toksisitesinin ilk klinik bulgusu olup hipotalamik nedenlere bağlıdır.Eksikliği saptanan testesteron ve östrojen gibi hormonlar sekonder seks karakteristiklerinin gelişimin uyarmak için kullanılabilir.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizm genellikle diğer endokrinopatisi olan hastalarda görülür. Semptomatik yada asemptomatik olabilir. Semptomatik hastalarda replasman tedavisi uygulanmaktadır.

Diabetes Mellitus

Talasemik hastalarda diabet pübertal yaş ve sonrasında sık görülür. Kronik karaciğer hastalığı olan düzensiz DF kullanan hastalarda risk daha fazladır. Diabet demirin pankreas “islet” hücrelerinde birikmesi sonucu gelişir, insüline bağımlıdır ve zor tedavi edilir.

Splenektomi Komplikasyonları

Ağır ve öldürücü enfeksiyonlar

Splenektomiye bağlı en önemli komplikasyondur. Her mikroorganizma ile gelişebileceği gibi başlıca kapsüllü mikroorganizmalar olan pnömokok ve streptokok ile meydana gelir. Klinikte menenjit ve peritonit sık görülür. Splenektomiden sonra yaşam boyu penisilin profilaksisi yapılır.

Postoperatif venöz trombotik epizotlar

Nadir gözlenmekle beraber öldürücü olabilir. Splenik, portal, mezenterik ve renal vende trombüs gelişebilir. Trombüs gelişimine neden olan faktörler başlıca splenektomi sonrası trombositlerin sayısının ve spontan agregasyonunun artması ve portal vende hemodinamiğin değişmesidir. Bu komplikasyondan korunmak için profilaktik antiagregan ve antikoagulan tedavi verilebilmektedir.

Demir yükünün artması

Dalak diğer organları demir yükünden korur. Dolayısıyla splenektomi yapılması diğer organlarda demir yükünü arttırabilir.

Perikardit atakları

Splenektomi yapılan hastalarda perikardit ataklarının insidansında artış görülür. Splenektomi ile perikardit arasındaki ilişkinin nedeni halen bilinmemektedir.

Rekürren hipersplenizm

Splenektomi ile tedavi edilen tüm hastalarda rekürren hipersplenizm riski olup rudimenter dalağın hipertrofisine bağlı olarak gelişir.

Şelasyon Komplikasyonları

Desferrioksamin B (DF)'nin toksik etkileri

DF'nin iyi dokümente edilmiş oküler ve ototoksik etkileri vardır. Katarakt, görme kaybı, optik nöropati, retinal dejenerasyon, renkli görme bozuklukları ve karanlığa adaptasyonun azalması oküler toksik etkilerin başında gelir. Ototoksik etki ise yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybıdır. Her iki etki de genelde yaşı küçük, serum ferritin düzeyi düşük olan ve yüksek dozda DF alan hastalarda görülür ve hemen her zaman geçicidir. Mekanizma olarak kabul edilen iki görüş vardır: Birincisinde ilaç kısa sürede ve yüksek dozda verildiğinde

demirle bağlanmamış DF artar ve bakır, çinko gibi eser elementleri bağlar. Bunlar retinal ve kohlear fonksiyonlar için gerekli olan enzimlerin yapısında yer alan eser elementlerdir ve kayıpları ile oküler ve ototoksik etkiler gelişir. Diğer bir görüşe göre ise bağlanmamış DF dokularda birikir ve DNA sentezinde görev yapan ve demire bağımlı bir enzim olan ribonükleotid redüktazı bloke ederek DNA sentezini bozar (4).

Askorbik asidin toksik etkileri

Yüksek doz askorbik asid özellikle demir yükü fazla olan hastalarda labil demir havuzuna şelatörün bağlayabileceğinden daha fazla demir mobilize eder. Akut demir toksisitesi nedeniyle fatal olabilen kardiyomyopati ve kalp yetmezliği gelişebilir. Bu yan etki 500-1000 mg/gün üzerindeki dozlarda görülebilmektedir (4).

Kardiak Komplikasyonlar

Talasemilerde mortalitenin en sık ve en önemli nedeni kalp yetmezliği ve aritmilere bağlı ani ölümlerdir. Demir yüklenmesine bağlı ölümler en sık 16-24 yaşlarında görülüp çoğunda neden kalp yetmezliğidir. Bunun nedeni bağlama kapasitesini aşmış demirin oksijen radikallerinin yapımını katalize etmesi, lipid peroksidasyonu ile hücre hasarı yapması ve kalpte serbest demiri bağlayacak protein yapımının kısıtlı olmasıdır (4). Myokard fibrillerinde demir birikmesi ve meydana gelen oksijen radikallerinin yaptığı miyokardial hasar kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Demir yüklenmesine sekonder gelişen kalp yetmezliğinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bozulmuş redoks dengesinin neden olduğu serbest oksijen radikallerine bağlı organ hasarının kardiak disfonksiyonun gelişimine neden olduğu yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (6).

Beta talasemi majörde izlenen kardiak disfonksiyonun nedeni dilate kardiyomyopatiyle kendini gösteren demir birikimidir. Klinik olarak demir yüklenmesi sistolik parametreleri etkileyerek ventrikül dilatasyonuna neden olur (6). Ölüm ileri dönemde kalp yetmezliği ve/veya aritmilere bağlı olarak gelişir. Demir myokarda nonhomojen bir şekilde birikmekte(7), his demeti yada purkinje sisteminde demir birikimi atriyumlardan ventriküllere impuls geçimini bloke ederek ani ölümlere neden olabilmektedir (8).

Talasemi majördeki kardiak toksisitenin genetik yönü Kremastinos ve arkadaşları tarafından araştırılmış, kalp yetmezliği gelişiminin histokompatibilite genleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Yapılan çalışmada kalp yetmezliği gelişen hastalarda HLA DQA1 0501 alel

sıklığının, kalp yetmezliği gelişmeyen hastalarda ise HLA DRB1 1401 alel sıklığının daha fazla olduğu ileri sürülmüştür. Kalp yetmezliği gelişen hastalarda aynı zamanda antioksidan etkisi az olan apoE ε4 alel sıklığının kalp yetmezliği gelişmeyen hastalara göre daha fazla olduğu ve bunun demirle indüklenen kardiak hasarın patogenezinde rol oynayabileceği rapor edilmiştir (9).

KARDİYOMİYOPATİLER

Kardiyomiyopati hipertansiyon, konjenital, valvular, koroner yada perikardial nedenlere bağlanamayan, noninflamatuvar bir miyokardial hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Klinik zeminde çoğu zaman etyolojik tanı koymak mümkün olmadığından patofizyolojik ve klinik prezentasyona göre 3 grupta sınıflandırılırlar: 1) Dilate Kardiyomiyopati, 2) Hipertrofik Kardiyomiyopati, 3) Restriktif Kardiyomiyopati.

Dilate Kardiyomiyopati

Sol ve/veya sağ ventrikülün sistolik pompa fonksiyonunun bozulduğu , kalp boşluklarında genişlemenin görüldüğü ve genelde konjestif kalp yetmezliğine neden olan bir hastalıktır. Pek çok vakada neden açıkça bilinmese de miyokardial hasarın toksik, metabolik yada enfeksiyöz ajanlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Histolojik olarak intertisyel ve perivasküler fibrozis, bazı miyofibrillerde atrofi ve fokal mononükleer infiltrasyon izlenir.

Klinik olarak dispne, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, periferik ödem ve palpasyon görülebilir. Bazı hastalarda sol ventrikül dilatasyonu semptomların ortaya çıkmasından aylar hatta yıllar önce gelişebilir (10).

Hastaların yaklaşık %35'i 5 yıl içinde, %70'i 10 yıl içinde kaybedilir. Ölüm genelde konjestif kalp yetmezliği yada aritmilere bağlı ani ölümlerdir. Standart tedavisi sıvı kısıtlanması, diüretikler, dijital preparatları ve vazodilatörlerin kullanımınıdır. Medikal tedaviye dirençli hastalarda kardiyak transplantasyon düşünülebilir (10).

Hipertrofik Kardiyomiyopati

Dilatasyonun izlenmediği sol ventrikül hipertrofisi ile karakterizedir. En sık 2 şekilde kendini gösterir:1) Asimetrik septal hipertrofinin görüldüğü, interventriküler septum üst kesiminin posterobazal kesime göre daha çok hipertrofiye uğradığı heterojen sol ventrikül hipertrofisi, 2) İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz yada hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati olarak

adlandırılan, mitral kapağın anterior yaprağının midsistolde hipertrofik septuma karşı hareket etmesinin neden olduğu subaortik alanın daralması ile karakterizedir. Patofizyolojik anormalite sistolik değil hipertrofiye uğramış myokard fibrillerinin sertliğinin neden olduğu diyastolik disfonksiyondur.

Vakaların yarısından fazlasında hastalık aileseldir ve otozomal dominant geçişlidir. Geri kalan vakalarda hastalık sporadik olarak izlenmektedir.

Histolojik olarak miyozit hipertrofisine ait değişiklikler izlenir. Klinikte hastaların çoğu asemptomatik olabilirken ani ölümler de izlenebilir. Semptomatik vakalarda en sık rastlanan şikayet dispnedir. Bu aortik akım obstrüksiyonundan çok azalmış ventriküler kompliyansa ve azalmış atım hacmine bağlıdır. Tedavisinde beta blokerler kullanılmaktadır (10).

Restriktif Kardiyomiyopati

Ventrikül duvarlarında rijiditenin izlendiği, ventrikül kompliyansı ve diyastolik ventrikül doluşunun azaldığı diyastolik disfonksiyon ile karakterize kardiyomiyopati formudur. En sık amiloid birikimine bağlı gelişmekle beraber, glikojen depozisyonu, endomiyokardial fibrozis, eozinofil birikimi (Loeffler Endokarditi) ve neoplastik infiltrasyonlarda da izlenebilir.

Vakaların çoğunda özellikle konkominant endokard tutulumunun izlendiği durumlarda ventrikül kavitesinin fibröz doku ile parsiyel obliterasyonu ventrikül dolum rezistansına neden olur. Artan venöz basınca sekonder hastalarda ödem, asit ve karaciğer lojunda hassasiyet izlenebilir.

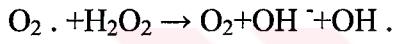
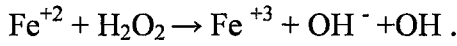
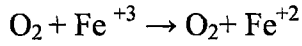
Tedavi altta yatan nedene göre planlanmaktadır. Endomiyokardiak fibroziste fibroze uğramış endokard cerrahi olarak eksize edilirken Loeffler endokarditinde digital, diüretik ve streoid kullanımı gerekmektedir (10).

DEMİRLE İNDÜKLENEN VE DİLATE KARDİYOMİYOPATİYE NEDEN OLAN KARDİYOVASKÜLER HASARIN PATOGENEZİ

Demir hemoglobin, myoglobin ve normal hücre fonksiyonu için gerekli enzimlerin esansiyel komponentidir. Demir aynı zamanda hücrenin enerji üretimi için gerekli redoks reaksiyonlarında biyolojik katalizör olarak da görev yapar. Ancak fazla miktarda ve proteinlere bağlı olmayan demir oldukça sitotoksik olup miyozit, mitokondri, lizozom,

sarkoplazmik retikulum gibi hücresel komponentlerde serbest radikallerin oluşumunu indükleyerek toksik etkiler oluşturabilir (6).

Serbest oksijen radikalleri son yörüngelerinde bir yada daha fazla serbest elektron bulunduran, protein, lipid ve DNA içeren tüm biyokimyasal bileşiklere hasar verebilen oldukça reaktif kimyasal ürünlerdir. Bu radikallerin başında hidroksil radikali (OH[.]) gelir ki vücutta metalle ve özellikle **demirle** katalizlenen **Haber-Weiss reaksiyonları** yada **Fenton tipi reaksiyonlar** adı verilen reaksiyonlar sonucunda oluşur (6):



Bu reaksiyonların katalizlenebilmesi için demire reaktif formda ihtiyaç vardır. Vücuttaki demirin büyük bir çoğunluğu hemoglobin ve myoglobine bağlıdır ve bu nedenle toksik değildir. Hemosiderin, depolanmış hücre içi demiri olan ferritinin modifikasyonu sonucu oluşan ve hücreyi serbest demirin toksik etkilerinden koruyan formudur. Demirin Haber-Weiss reaksiyonlarında rol oynayabilmesi ve toksik etkilerde bulunabilmesi için bu proteinlerden ayrılması ve demir sitrat yada demir askorbat gibi düşük moleküler ağırlıklı formlara dönüşmesi gerekir (11).

Talasemi majorde demir yüklenmesi altta yatan aneminin düzeltilmesi için zorunlu olan kan transfüzyonlarına ikincil olarak gelişir. Transfüze edilen her ünite kan (500 ml), 200-250 mg demir içerir (6). Demir şelasyon tedavisi hastalarda yaşam süresini uzatmakla beraber şelatörlerin günde ortalama ancak 10-20 mg demir uzaklaştırabilmelerinden ve vücutta demirin uzaklaştırılabilmesi için başka fizyolojik yol olmamasından dolayı kalpte demir birikime bağlı fonksiyon bozukluğu kaçınılmaz olur (6). Transferrinin demir bağlama kapasitesi bittiğinde demir transferrine bağlanamaz ve serbest demir bağlı demirden daha toksik hale gelerek membran lipid ve proteinlerine peroksidatif hasara neden olan hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olur (11). Serbest oksijen radikalleri direkt miyozit hasarı yapabilmekte ve hücresel komponentlerden mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve lizozomlara toksik etki gösterebilmektedir. Kardiak toksisitenin gelişiminde demirin

mitokondrial respiratuar enzimler üzerinde önemli rol oynadığı, NADH-sitokrom c oksireuktaz aktivitesini normalin %35'ine, süksinat-sitokrom c oksireduktaz aktivitesini %57'sine ve süksinat dehidrojenaz aktivitesini % 63'e düşürdüğü gösterilmiştir (12). Serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmanın yanısıra serbest demir myokard fibrillerinde nonhomojen bir şekilde depolanmakta kardiak kontraktilite ve ritim üzerinde olumsuz etki göstermektedir (7).

Demirin kardiak toksisitesi ile ilgili diğer bir nokta ateroskleroz gelişimi ile ilgilidir. Bu etki düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) üzerinden gerçekleşmektedir. Mekanizması net olarak anlaşılmamakla beraber aterosklerotik lezyonun oluşumunun patogenezinde demirin lipid peroksidasyonu üzerindeki katalitik etkisinin ve serbest radikal oluşumundaki etkisi öne sürülmektedir. LDL'de gerçekleşen değişikliklerin ana basamağı LDL lipidlerinde yer alan poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonu ve lesitinin lizolesitine dönüşümüdür (13). Bu oksidatif modifikasyon için ortamda düşük konsantrasyonda bakır yada **demir** bulunması gerekmekte ve reaksiyon **etilendiamin tetraactic acid** yada diğer metal şelatörlerin varlığında **inhibe** olmaktadır (13). Okside olmamış yada "native" LDL damar duvarına herhangi bir etkide bulunmaksızın geçebilirken okside olmuş LDL doku makrofajlarında var olan asetil LDL reseptörü tarafından algılanmakta ve bu olay sonuçta aterosklerozun erken döneminde görülen köpük hücrelerinin oluşumuna neden olan lipid birikimini indüklemektedir (13). Asetil LDL reseptörü sadece monosit, makrofaj, kupfer hücreleri, karaciğerdeki sinoziodal endotel hücreler ve damar endotelinde bulunmaktadır ve LDL reseptöründen farklı olarak native LDL'yi tanımamaktadır. Okside olmuş LDL'nin makrofajların damar duvarının intima tabakasından ayrılmasını inhibe etmek ve dolaşımdaki monositleri damar duvarına çekmek gibi kemotaktik etkileri de vardır. Dolayısıyla demirle indüklenen reaksiyonlar sonucu oluşan okside LDL, endotel devamlılığını bozup endotel hücrelerinde değişiklik yapabilecek sitotoksik etkilerde bulunmakta, bu olay dolaşımdaki diğer LDL ve monositlerin devamlılığı bozulmuş damar çeperine akümülyasyonuna ve aterosklerotik lezyonun gelişmesine neden olmaktadır (13).

Okside LDL'nin aterojenik etkileri

Deneysel ateroskleroz çalışmalarına gözlenen ilk olay dolaşımdaki monositlerin damar endotel hücrelerine adezyonudur (13). Monositler için tarif edilen kemotaktik faktörlerin çoğu aynı zamanda nötrofiller için de kemotaktiktir. Quinn ve arkadaşları (14) tarafından yapılan bir çalışmada, oksidative LDL'nin nativ LDL'nin aksine monositleri için güçlü bir kemotaktik

olduğu gösterilmiştir. Bu kemotaktik etki oksidatif modifikasyon sonucu oluşan lizolesitine atfedilmektedir. Okside LDL monositler için kemotaktik özellik gösterirken varolan makrofajların motilitesi üzerinde inhibitör etki gösterek tekrar plazmaya dönmelerini engellemektedir. Asetil LDL reseptörü aracılığıyla makrofajlar tarafından artmış LDL tutulumu köpük hücrelerinin oluşumuna neden olmaktadır. Okside LDL'nin sitotoksik etkisi ile endotel devamlılığı bozulmakta ve aterosklerotik lezyonun progresyonu indüklenmektedir (13).

Hücreler demirle indüklenen oksidatif hasara karşı demirin hücre içinde ferritin ve hemosiderine dönüştürülmesi ile korunmuş durumdadır. Bu proteinlerin yanısıra laktoferrin ve transferrin de demir toksisitesine karşı koruyucudur. Ancak oksidatif stress sonucu oluşan superoksit demiri ferritinden mobilize edebilirken hidrojen peroksit de demiri hemden ayırabilmektedir. Transferrin normal pH düzeyinde demiri bırakmazken arter duvarı gibi düşük pH ortamlarında demir transferrinden ayrılabilir ve LDL oksidasyonunu indükleyebilir (11). Yapılan çalışmalarda insan ve hayvan aterosklerotik aortalarında ferritin m-RNA'sının normal aortalardan daha fazla bulunduğu ve bu hücrelerin düşük molekül ağırlıklı demir komplekslerine maruz kaldıkları gösterilmiştir (15). Bir başka çalışmada demir yüklenmesinin hiperkolesterolemik tavşanlarda arteriel intima tabakasında LDL oksidasyonunu yada karaciğerde lipoprotein sentezini indükleyerek aterosklerotik lezyonun gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (16). Matthews ve arkadaşları (17) tarafından yapılan bir çalışmada demir şelatörü olan Deferiprone'nin LDL oksidasyonunu engellediği, LDL'nin sitotoksik etkisini azalttığı ve tavşan torasik aortasında kolesterol kapsamını azalttığı bildirilmiştir. Dolayısıyla demirle indüklenen reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin ve demirin direkt katalitik etkisinin neden olduğu LDL oksidasyonunun, aterosklerotik lezyonun başlamasına ve ilerlemesine, sonuçta koroner arter hastalığı ve myokard iskemisine neden olabilmektedir.

Kardiak Komplikasyonların Tanısında Kullanılan Noninvazif Yöntemler:

Direkt Grafi

Akciğer grafisi kalp ve büyük damarsal yapıların büyüklüğü ve konfigürasyonu hakkında anatomik bilgi verebilmektedir. Ventrikül dilatasyonu kalbin boyut ve kontrnde değişikliklere neden olurken myokard hipertrofisi kardiak siluette az bir değişiklikle görüntüye yansıyan duvar kalınlaşmasına neden olur. Sol ventrikül dilatasyonu normalde 0.5 olan kardiyotorasik oranın artmasına neden olur. Kardiyotorasik oran maksimum kardiak

çapın maksimum internal torasik çapa oranıdır. Dilate kardiyomiyopatide orta/ileri derecede kardiyak genişleme, restriktif kardiyomiyopatide hafif kardiyak genişleme ve hipertrofik kardiyomiyopatide hafif/orta derecede kardiyak genişleme izlenir.

Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla kalbin elektriksel aktivitesini değerlendirme imkanı sağlayan bir tetkiktir. Dilate kardiyomiyopatide sinüs taşikardisi yada atrial fibrilasyon, nonspesifik ST segmenti ve T dalgası abnormaliteleri ve intraventriküler ileti defektleri izlenebilir. Restriktif kardiyomiyopatide difüz olarak düşük voltaj izlenirken hipertrofik kardiyomiyopatide sol ventrikül hipertrofisi ve hipertrofiye olmuş septumun neden olduğu geniş Q dalgaları görülür. ST segment ve T dalgası abnormaliteleri de izlenebilir.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kalp ve büyük damarların görüntülenmesinde ultrasonun kullanılması esasına dayanır. “M mode”, “iki boyutlu” ve “Doppler” olmak üzere 3 çalışma tipi yapılabilir. M mode ekokardiyografi genellikle sol ventrikül boyut, duvar kalınlığı ve fonksiyonunu göstermek için kullanılır. Diastolde duvar incelme hızının ölçülebilmesi diyastolik dolun parametreleri değerlendirebilme imkanı sağlarken sistol konu basınç-çap ilişkisi analizleri kontraktıl fonksiyon hakkında bilgi verebilmektedir. Ventrikül boyutları simetrik ve sistolik hareket normal olduğunda M mode ekokardiyografi ile global ventrikül performansı değerlendirilebilir. İki boyutlu ekokardiyografi özellikle iskemik kalp hastalarında izlenen asimetrik kontraksiyon varlığında hacim ve fonksiyonun daha doğru değerlendirilmesini sağlar. Ekokardiyografi ile ölçülebilen parametreler arasında ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma gelmektedir.

Ejeksiyon Fraksiyonu: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) normal değeri %54- 75 (18) olup aşağıda belirtilen formüle göre hesaplanmaktadır.

$$EF = \frac{SVDH - SVSH}{SVDH}$$

SVDH: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi

SVSH: Sol ventrikül sistol sonu hacmi

Fraksiyonel Kısılma: Kalbin kontraksiyon ve relaksasyon fazlarında sol ventrikülün çap değişikliklerini gösteren bir ölçümdür. Fraksiyonel kısılmanın (FK) normal değeri %28-42 (18) olup aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$FK = \frac{SVDC - SVSC}{SVDC}$$

SVDC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

SVSC: Son ventrikül sistol sonu çapı

Dilate kardiyomyopatide her 2 ventrikülde genişleme, kontraksiyonda azalma izlenirken duvar kalınlığı genelde değişmemiştir ya da çok az artmıştır. Sistolik disfonksiyonun belirtisi olarak ejeksiyon fraksiyonu azalmış olarak izlenir. Hipertrofik kardiyomyopatide septum asimetrik olarak tutulur, sistolik performans normal olarak izlenir ancak diyastolik relaksasyon azalmıştır. Restriktif kardiyomyopatide sol ventrikülün veya her iki ventrikülün birarada sistolik fonksiyonları normal veya normale yakın olduğu ancak diyastolik dolunun bozulduğu ve diastol sonu volümünün azaldığı izlenir.

Radyonüklid Ventrikülografi

Bu tetkikte eritrositlerin Tc 99m perteknetat ile işaretlenmesi ve intravasküler alanın radyoaktif hale getirilmesi sağlanır. Bu sayede büyük damarlar ve kalp odacıkları değerlendirilebilir. Radyonüklid ventrikülografi 2 değişik teknikle yapılabilir: 1. "First pass", 2. "gated" yada "eqlibirim". "First pass" çalışmada radyoaktif madde intravenöz olarak enjekte edilir ve radyoaktivitenin sağ kalp, akciğerler ve sol kalpten geçişi dinamik olarak izlenir. Daha çok intrakardiyak şantların değerlendirilmesinde kullanılır. Gated çalışmada ise kan havuzu görüntülenebilir hale geldikten sonra EKG eşliğinde anterior, lateral ve sol anterior oblik projeksiyonlarda planar görüntüler alınır. Her kardiyak siklus 16 yada 24 aralığa bölünür. Farklı siklusların homolog aralıkları üst üste getirelerek sayımları toplanır ve bu işlem bir kaç yüz kardiyak siklus boyunca tekrarlanır. Elde edilen sayımlar ventrikül hacimleri ile orantılı olduğundan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ve sol ventrikül stroke hacim oranları, ventriküler dolma ve ejeksiyon hızları ölçülebilir.

Dilate kardiyomyopatide sol ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu ile karakterize azalmış ejeksiyon fraksiyonu görülür. Restriktif kardiyomyopatide sistolik fonksiyonlar normalken,

diyastolik dolma fonksiyonlarında bozulma görülür. Hipertrofik kardiyomiyopatide asimetrik septal hipertrofi mevcuttur ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ön plandadır. Bu hastalarda daha çok kalsiyum kanal blokerleri ile tedaviden sonra diyastolik dolum parametrelerindeki değişimin değerlendirilmesi için radyonüklid ventrikülografi kullanılır (19).

Myokard Perfüzyon Sintigrafisi

Myokard perfüzyon sintigrafisi myokardı besleyen kan akımının dağılımını intravenöz olarak uygulanan bir radyofarmasötik ile gösterilmesini sağlar. Perfüzyon görüntüleri myokarda tutulan ve belli bir zaman aralığında myokarda kalan radyofarmasötikler kullanılarak planar, SPECT veya PET tetkikleri ile elde edilebilir. Bu şekilde elde edilen veriler görsel ve kantitatif teknikler ile analiz edilir. Myokard perfüzyon sintigrafisinde Tc 99m işaretli katyonik kompleksler, 201 Talyum yada pozitron yayan radyofarmasötikler kullanılabilir.

Myokard perfüzyon sintigrafisi stres sonrasında ve istirahatte elde edilen iki ayrı görüntünün karşılaştırıldığı bir testtir. Egzersiz veya farmakolojik stres uygulaması sonrasında normal segmentlerde koroner kan akımı myokardın oksijen ihtiyacını karşılayabilecek kadar artarken, daralmış koroner arterler tarafından beslenen bölgelerde yeterli artış olmaz. Stres ve istirahatte elde edilen iki ayrı görüntünün karşılaştırılmasıyla azalmış koroner rezervi olan bölgeler, dolayısıyla daralma ve stress ile ortaya çıkan iskemi gösterilmiş olur (20).

Myokard Perfüzyon sintigrafisinin endikasyonları:

■ Akut Sendromlar,

- Akut göğüs ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi,
- Akut miyokard infarktüsü tanısında konvansiyonel tanı yöntemleri yetersiz ise,
- Myokard infarktüsü sonrası risk ve prognoz belirlenmesi

■ Kronik Sendromlar,

- Miyokardial iskemi/skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi,
- Anjiyografide tespit edilen koroner stenozun bölgesel perfüzyona etkisinin değerlendirilmesi,

- Miyokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin öngörülmesi.
- Koroner revaskülarizasyon ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi.
- İskemik kardiyomiyopatilerin noniskemik kardiyomiyopatilerden ayrımı

Gated Myokard Perfüzyon Sintigrafisi

Myokard perfüzyon perfüzyon sintigrafisi koroner arter hastalığı tanısında kullanılırken “gated” myokard perfüzyon sintigrafisi myokard perfüzyonuna ek olarak fonksiyonel değerlendirme imkanı sunmaktadır. Bu çalışmada hastalar EKG ile monitorize edilerek her R-R aralığından 8 veya 16 kesitlik dinamik görüntüler elde edilir. Bu dinamik görüntülerden hem sistolik ve diyastolik hacimler hesaplanır, hem de ventrikül duvar hareketleri ve kalınlaşması değerlendirilebilir. Dilate kardiyomiyopatide sol ventrikül kavitesi dilate olarak izlenirken, gated çalışmada bölgesel ve global hareketlerinin azaldığı görülür. İskemik kardiyomiyopatide ise sol ventrikülde perfüzyon defektlerinin yanısıra bölgesel duvar hareket bozuklukları da olaya eşlik eder (20).

Germano ve arkadaşları tarafından tanımlanan algoritma aracılığıyla kısa aks görüntülerden endokardiyal ve epikardiyal yüzeyler tanımlanarak sistol sonu ve diyastol sonu hacimler hesaplanır (21). Yapılan çalışmalarda tariflenen bu yöntemin hem hacim, hem ejeksiyon fraksiyonu hem de duvar hareketleri ve sistoldeki duvar kalınlaşmasının hesaplanmasında tutarlı ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğu görülmüştür (22). Gated SPECT ile hesaplanan sol ventrikül hacimleri ekokardiyografik olarak hesaplanan hacimler ile korele bulunmuştur (23). Ancak kalbi küçük olan hastalarda gated SPECT ile hesaplanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve hacim indeksleri yanlış olabilir (23).

Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötikler:

201 Talyum (201 Tl)

Siklotronda üretilen monovalan bir katyondur. Elektron yakalama ile 135 ve 167 keV gama ışını (sırasıyla %3 ve %10) yayarak kararlı 201 Hg'ye dönüşür. Yarı ömrü 73 saattir. Görüntü yayılan karakteristik civa X ışınları (69-83 keV) sayesinde elde edilir (24). 201 Tl bir potasyum analogudur ve intravenöz olarak verildiğinde K^+ gibi Na-K ATP az pompası ile aktif transportla hücre membranını geçerek hücre içine girerek sitozolde kalır (25). Bu nedenle 201 Tl'nin myokardda birikimi myokardın kan akım miktarına bağlı olup ve

hücrelerin canlılığı ile ilgilidir. Fizyolojik şartlarda ²⁰¹Tl'nin myokard tarafından alınımı kan akımı ile paralellik göstermektedir. Ekstraksiyon fraksiyonu oldukça yüksek olup koroner arterdeki ²⁰¹Tl'nin yaklaşık 80-90'ı ilk geçişte myokard tarafından alınır (25).

Enjeksiyondan sonra ²⁰¹Tl kandan hızla temizlenirken maksimum myokard tutulumu 10. dakikada olmaktadır. İstirahatte enjekte edilen ²⁰¹Tl'nin yaklaşık %4'ü myokarda konsantre edilir. Perfüzyonu azalmış (iskemik) myokard hücrelerinde ise ²⁰¹Tl'nin hem tutulumu hem de myokardan atılımı normale oranla yavaştır. Biyolojik yarı ömrü 11 gün olan ²⁰¹Tl aynı zamanda böbrekler, tiroid, karaciğer, testisler, mide duvarı ve barsaklarda tutulur.

Tc-99m İşaretli Maddeler: Tc-99m bağlı izonitrit'ler (Tc-99m-metoksi izobutil izonitrit), Tc-99m Teboroksim, Tc-99m bağlı fosfinler ve NOET bu maddeler arasındadır.

Teknesiyum-99m-Metoksi-İzobutil-İzonitrit (Tc-99m MIBI)

Lipofilik katyonik bir izonitrit bileşiği olan sestamibi (hekzosis-2-metoksi-2-izobutil izonitrit) monovalan bir katyon olup myokard tutulumu bölgesel myokard kan akımına ve ekstarksiyon hızına bağlıdır. Ekstraksiyon fraksiyonu %60 olup ²⁰¹Talyuma kıyasla daha düşük ancak ^{99m}Tetrofosmine göre daha fazladır. Enjekte edilen dozun yaklaşık %1.2-1.5 i myokarda konsantre edilir. Hücre içinde birikimi plazma membran potansiyeline bağlı olan MIBI'nin %90'ı katyonik kompleks tarzında negatif elektrik potansiyeli olan mitokondrialarda bulunur (24).

99m Teknesiyuma Bağlı Fosfinler

Bu grupta Tc-99m Tetrofosmin ve Tc-99m Fosfurmin (Tc-99m Q12) yer almaktadır. ^{99m}Tc-tetrofosmin bir difosmin bileşiğidir. Ekstraksiyon fraksiyonu %54 olup Tc-99m MIBI'ye göre daha düşüktür (25). Karaciğer, akciğer ve kandan klirensinin hızlı olmasının yanı sıra kalp tutulumu ve retansiyonunun fazla olması nedeniyle kalp/zemin aktivite oranı yüksektir. Hepatik klirensi Tc-99m MIBI'den daha hızlıdır ve bu özeliği egzersiz sonrasında daha erken görüntüleme imkanı sağlar. Enjeksiyon sonrası önemli redistribüsyon göstermemesi nedeniyle reversibl iskemik bölgelerin belirlenmesi için istirahat ve efor çalışmalarında iki ayrı enjeksiyon yapılması gerekir (25).

Tc-99m Fosfurmin, indirgenmeyen bir Tc kationudur. Myokard tutulumu hızlı ve myokard klirensi yavaştır. Böbrek ve karaciğerden safra yoluyla atılır. Tc-99m MIBI ile karşılaştırıldığında birinci saatte kalp/karaciğer aktivite oranı daha yüksektir (25).

Teknesiyum-99m-Teboroxime

Nötral lipofilik bir bileşik olup intravenöz enjeksiyondan sonra hızlı bir şekilde miyokarda tutulur. Ancak kalpte kalış süresi oldukça kısadır. Ekstraksiyon fraksiyonu sestamibi, tetrofosmin ve talyumdan daha yüksek olup %90 civarındadır. Miyokardiyal tutulum enjeksiyondan sonra 1.dakikada gözlenmeye başlar ve difüzyonla gerçekleşir. Enjekte edilen dozun % 3'ünden fazlası kalpte tutulur. Miyokarddan atılımı hızlı olup yarıömrü 11 dakikadır. Miyokarddan atılımı tamamlandıktan sonra karaciğer tutulumu gerçekleşir, enjeksiyonun 5.dakikasında belirgin olan karaciğer tutulumu yaklaşık 90 dakika devam eder. Hızlı miyokardiyal atılım ve erken hepatik vizüalizasyon hızlı görüntüleme gerektirir (25).

Teknesiyum-99m-N-ethoxy-N-ethyl-dithiocarbamate nitrido (N-NOET)

Halen araştırma aşamasında olan bir nötral lipofilik miyokard perfüzyon ajanıdır. 201 Talyum ile yüksek ekstraksiyon fraksiyonu ve redistribüsyon fenomeni gibi özellikleri açısından oldukça benzerlik gösterir. Ancak yüksek pulmoner tutulum görüntü kalitesini etkilemektedir (25).

Teknesiyum-99m-Tetrofosmin

Ekstraksiyon fraksiyonu %54 olup enjekte edilen dozun %1.2'si miyokard tarafından tutulur. Hedef organ safra kesesi olup 0.027 mSv/MBq radyasyon dozuna maruz kalır, onu 0.026 mSv/MBq ile mesane ve 0.02 mSv/MBq ile kalın barsak izler (25). Lipofilik bir ajan olduğundan intakt miyokard hücrelerinde negatif membran potansiyeline ikincil pasif difüzyonla tutulur. Hücrede büyük oranda sitozolde kalıp sadece az bir kısmı mitokondriye geçer. Kalpte retansiyonu nispeten iyi olup enjeksiyon sonrası 2.saatte enjekte edilen aktivitenin yaklaşık %1'i kalpte kalır (25).

Biyolojik yarı ömrü 5 saat civarında olup, 48 saat içinde enjekte edilen aktivitenin %72'si üriner ve fekal yolla ekskrete edilir. İlk tutulum yerinden redistribüsyona uğramadığı için egzersiz ve istirahat görüntülemesi için iki ayrı enjeksiyon gerekir.Egzersiz enjeksiyonunu takiben ilk 15 dakikada kalp ve safra kesesine yüksek aktivite izlenirken zemin aktivitenin klirensinin hızlı olduğu görülür. Dinamik egzersiz uygulandığında kardiyak atım hacminin

artımına bağlı iskelet kasında madde birikimi sonucu zemin aktivite daha düşük izlenir. İstirahat enjeksiyonunda safra kesesi ve gastrointestinal sistem aktivitesi kalpten daha fazladır. İstirahat enjeksiyonunu takiben 60.dakikada ise kalp aktivitesinin çevre organlardan daha fazla olduğu görülür (25).

Gated Myokard perfüzyon sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötiklerin fiziksel özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir (24).

Tablo1: Myokard perfüzyon sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötiklerin fiziksel özellikleri

Özellik	201 Tl	Tc-99m MIBI	Tc-99m Tetrofosmin	Tc-99m Teboroxime	Tc-99m Q 12	N-NOET
Fiziksel yarıömür (saat)	73.1	6.04	6.04	6.04	6.04	6.04
Foton enerjisi (keV)	68-83 X, 137,165 γ	140	140	140	140	140
İlk geçiş ekstraksiyonu	%80	%40-55	<%50	%90	<%50	
Redistribüsyon	Evet	Hayır	Hayır	Evet		
Myokarddan atılım(T1/2)	4 saat	Minimal	Minimal	10 dakika		

Myokard Stres Teknikleri

Myokard perfüzyon sintigrafisi myokardın oksijen ihtiyacının artırılarak koroner akım rezervinin ortaya çıkarılması amacını güder. Koroner akım rezervi bir arterde maksimum kan akımının istirahatteki kan akımına oranı olarak tanımlanmaktadır. Myokard oksijen ihtiyacı koroner arterlerde dilatasyona neden olacak kardiyovasküler stress metotları kullanılarak arttırılmaya çalışılır. Sık kullanılan kardiyovasküler stres metotları dinamik egzersiz testi ve farmakolojik stresdir.

Dinamik Egzersiz Testi (Eforlu EKG Stress Testi)

Efor testinde sürekli hasta monitorizasyonu ile aşamalı egzersiz stress genelde yürüme bandı veya bisiklet ergometrede uygulanır. Yürüme bandında en çok kullanılan Bruce protokolü 5 yüklenme evresi içerir. Birinci evre koşu bandının 1.7 km/saat hızı ve %10 açısı ile başlar ve 3 dakika sürer. Sonraki evrelerin her birinde koşu bandının hızı 0.8 km/saat ve açısı %2 artar. Önemli ve eforun kesilmesini gerektiren durum yok ise hastanın hedeflenen kalp hızına ulaşılan kadar [(220-yaş)/dakika] teste devam edilir. Stres çalışmasına alınan hastalar testten en az 48 saat öncesinden itibaren hemodinamik ve klinik olarak stabil olmalıdır. Tıbbi olarak kontrendikasyon yoksa tanınmış çalışmalar için egzersize yanıt olarak kalp hızı ve kan basıncını etkileyebilecek kalsiyum kanal blokerleri ve beta bloker gibi ilaçlar 24-48 saat öncesinden kesilmelidir (24). Stres sırasında radyofarmasötüğün uygulanabilmesi için önceden güvenli bir intravenöz yol sağlanmalıdır.

Pozitif efor testi kriterleri; anjina şeklinde göğüs ağrısı, normal bazal EKG varlığında en az 80 ms süren >1mm horizontal veya “downslope” ST segment çökmesidir. Koroner arter hastalığı tanısında eforlu EKG testi %60 duyarlık ve %85 özgüllüğe sahiptir (21).

Farmakolojik Stres

Çeşitli nedenlerle egzersiz yapamayan hastalara (nörolojik hastalıklar, amputasyon, artrit, “intermitant klodikasyon “, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), kas hastalıkları veya genel durumu efor testi için uygun olmayan kişiler) koroner hiperemi oluşturan veya kardiak iş yükünü arttıran ilaçlar ile farmakolojik stres uygulanabilir. Ayrıca operasyon öncesi ve enfarktüs sonrası erken dönemde kardiyak risk değerlendirilmesi, sol dal bloğu ve efor ile atım hızı artmayan kalp pili olan hastalarda koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde farmakolojik stresin diğer kullanıldığı durumlardır (21).

Farmakolojik Stres Ajanları

Farmakolojik stres ajanları 2 gruba ayrılmaktadır: 1-Koroner vazodilatör ajanlar (adenozin ve dipiridamol), 2-İnotropik ajanlar (Dobutamin).

Adenozin

Kuvvetli bir vazodilatör olup bir heterosiklik purin nükleotididir. Koroner arterlerde ve periferde vazodilatasyona neden olur. Koroner arterlerde A_{2a} reseptörleri aracılığıyla adenilat siklaz üretiminin arttırıp potasyum kanallarında siklik adenozin monofosfat stimülasyonuna

neden olarak vazodilatasyonu sağlar (26). Periferdeki vazodilatatör etkisi A_{2b} reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. Metilksantin ve kafein adenozin reseptörlerinin kompetitif blokörüdür. Kafeinin yarıömrü 5-7 saat olduğundan testten 12 saat önce, metilksantinler ise 24 saat önce kesilmelidir (21).

Dipiridamol

Pirimidopirimidin halka sisteminden oluşan bir kimyasal çekirdek yapısına sahiptir (27). Kalitatif olarak papaverine benzer ve genel bir düz kas gevşetme özelliğine sahiptir. Etkisini kandaki adenozinin adenozin deaminaz ile yıkımına engel olarak ve adenozinin kolaylaştırılmış geri alımını inhibe ederek indirekt yoldan gösterir. Koroner vasküler yataktaki direnci azaltarak koroner kan akımını artırır. Dipiridamol infüzyonu normal koroner arterleri olan myokarda kan akımını ortalama 3.7 kat artırırken rezerv kapasitesi minimum düzeyde olan dar koroner arterlerde kan akımını arttıramaz (28). Bu olay akım heterojenitesi yaratarak darlığın distalinde perfüzyon önemli miktarda azalmasına ve myokard iskemisi oluşmasına neden olur. Metilksantinler ve kafein dipiridamol testi öncesinde de kesilmelidir.

Protokol

En az 4 saatlik açlık döneminin ardından dipiridamol infüzyonuna 0.4 mg/kg olacak şekilde başlanır. Toplam doz 4 dakika içinde intravenöz olarak uygulanır. İnfüzyonun tamamlanmasının ardından akım heterojenitesinin maksimum olduğu anda (infüzyonun tamamlanmasının ardından 2.dakikada) Tc-99m işaretli maddeler ya da 201 Tl uygun dozda (370-740 MBq Tc-99m işaretli maddeler ya da 55.5 MBq 201 Tl) bolus olarak intravenöz yolla enjekte edilir. Hasta kardiyovasküler ve hemodinamik açıdan bir süre daha takip edildikten sonra görüntülemeye alınır.

Dipiridamolün Yan Etkileri

Başağrısı, baş dönmesi, bulantı, "flushing", hipotansiyon, senkop, mide-barsak bozuklukları ve ciltte döküntüdür. Nadiren anjina nöbetlerini sıklaştırıp şiddetlendirebilir. Yan etkileri ortadan kaldırmak için 75-100 mg aminofilin intravenöz olarak uygulanabilir. Adenozin infüzyonunda yan etki olduğu takdirde yarı ömrünün kısa olması (2 sn-10 sn) nedeniyle antidot kullanmaya gerek olmayıp infüzyonun sonlandırılması yeterlidir.

Dipiridamol Stres Testinin Kontrendikasyonları

Astım veya pulmoner hipertansiyon öyküsü, sistemik hipotansiyon (sistolik <90 mmHg) , ileri dereceden (2. veya 3.) A.V blok veya hasta sinüs sendromu olan hastalarda testin uygulanması kontrendikedir.

Dobutamin

Kalpdeki beta1 adrenerjik reseptörleri kuvvetli, alfa1 ve beta 2 reseptörlerini zayıf olarak etkileyen sentetik bir katekolamindir (29). Özellikle myokardın kontraktilitesini artırarak oksijen ihtiyacını ve iş yükünü artırır. Alfa 1 reseptörleri üzerindeki etkisinin pozitif kronotrop etkiden çok güçlü pozitif inotrop etki olduğu gösterilmiştir. Alfa 1 reseptör aktivasyonu myokard hücrelerinde myozin hafif zincirini fosforile etmek ve hücrede alkalinizasyon yapmak suretiyle myofibrillerin kalsiyum duyarlılığını artırır. Düşük dozlarda (2.5-10 ugr/kg/dk) inotropik etkisinden yararlanılarak kalp yetmezliği ve şiddetli sistolik disfonksiyonu olanların tedavisinde kullanılan dobutamin yüksek dozlarda alfa 1 reseptörleri üzerinden kalp hızını arttırarak kardiyak debiyi yükseltir. Kalp hızının artması dobutaminin en belirgin hemodinamik etkisidir. Hastaların çoğunda dobutamin dozunun yükselmesi ile birlikte kalp atım hızı artar ve yüksek dozlarda bu etki daha da belirginleşir (30).

Protokol

Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri dobutaminin inotropik ve kronotropik etkisini azalttıkları için testten en az 48 saat önce kesilmelidir.4 saatlik aç döneminin ardından Dobutamin infüzyonuna 10 µgr/kg/dk olacak şekilde düşük dozda başlanır. Her 3 dakikada bir 10 µgr/kg/dk arttırılarak 40 µgr/kg/dk olan maksimum doza ulaşılan kadar devam edilir. Hedef kalp hızına ulaşıldığında Tc-99m işaretli maddeler ya da 201 Tl uygun dozda (370-740 MBq Tc-99m işaretli maddeler yada 55.5 MBq 201 Tl) bolus olarak intravenöz uygulanır. Aynı dobutamin dozuna 1-2 dakika daha devam edilir (31).

Dobutamin Yan Etkileri

Bulantı, baş ağrısı, titreme gibi kardiyak dışı yan etkilerin yanısıra arken atrial veya ventriküler atımlar görülebilir. Supraventriküler taşkardiler intravenöz beta-blokörler ile kontrol altına alınabilir. Ventriküler taşikardilerde betablokör yada lidokain kullanılabilir. Hemodinamik bozukluğu olan vakalarda elektrik kardiyoversiyon uygulanabilir (29).

Dobutamin Stress Testinin Kontrendikasyonları

Şiddetli aort stenozu, hipertrofik obstruktif kardiyomyopati, kontrolsüz hipertansiyon, kontrolsüz atrial fibrilasyon ve bilinen şiddetli ventriküler aritmilerin varlığında dobutamin testi kontrendikedir (32).

“Gated” Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Görüntüleme Tekniği

Tc-99m Tetrofosmin Gated Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Protokoller

Tc-99m Tetrofosmin'nin myokard klirensi yavaş olduğu için tek bir enjeksiyonla hem stress hem de istirahat görüntülerinin alınması mümkün değildir. Görüntülemeye iki ve tek günlük protokoller kullanılabilir.

İki günlük protokolde maksimum stress anında 740-925 MBq (20-25 mCi) intravenöz olarak enjekte edilir ve stress testine 1-2 dakika daha devam edilir. 20-30 dakika sonrasında SPECT görüntüleri alınır. Stress çalışmasında perfüzyon defekti izlenen hastalara 48 saat sonra istirahatte aynı dozda (20-25 mCi) Tc-99m Tetrofosmin enjeksiyonu yapıldıktan 20-30 dakika sonra görüntüler alınır.

Tek günlük rest/stres protokolünde önce istirahatte 259-370 (7-10 mCi) Tc-99m Tetrofosmin intravenöz olarak enjekte edilir ve istirahat görüntüleri alınır. 4 saat sonra maksimum stres anında 925-1110 (25-30 mCi) Tc-99m Tetrofosmin enjeksiyonu yapıldıktan 20-30 dakika sonra stres görüntüleri alınır. Görüntüler gated tarzında alınır.

Myokard Perfüzyon Sintigrafisinin Yorumu

Bilgisayar analizi yapıldıktan sonra SPECT görüntüleri görsel ve semikantitatif olarak değerlendirilir. Kardiyak tomografide görüntüler 3 ayrı düzlemde incelenir. Kalbin apeksiyle bazal kesimini birleştiren uzun eksene dik ve paralel kesitler alınarak kısa, vertikal ve horizontal uzun eksende myokard segmentleri elde edilir.

Normal bir myokardda radyofarmasötüğün homojen tutulması beklenir. Azalmış aktivite tulumu gösteren bölgeler görsel değerlendirmeye ek olarak bilgisayar yardımıyla kantifiye edilerek skorlandırılabilir. Genellikle kullanılan skorlama sisteminde 0=Normal, 1= Minimal azalmış perfüzyon, 2= Orta derecede azalmış perfüzyon, 3= İleri derecede azalmış perfüzyon ve 4= Hiç perfüzyon olmaması anlamına gelir (33).

Stres görüntülerinde izlenen ancak istirahat veya redistribüsyon görüntülerinde tamamen veya tama yakın düzelme gösteren defektlere reversibl defekt adı verilir. Bu görünüm genelde myokard iskemisine bağlıdır. Hem stres ve hem de istirahat görüntülerinde izlenen ve değişiklik göstermeyen defektler sabit defekt olarak adlandırılır ve bu görünüm genelde myokard infarktüsü yada skar dokusunda izlenir. Ancak bazen 2.-4. saatte izlenen sabit defektlerde istirahatte yapılan 201 Tl reenjeksiyonu sonrasında ya da 24. saatteki redistribüsyon görüntülerinde düzelme izlenebilir. Bu durum hiberne miyokarda bağlıdır.

Talasemi Majörde Kardiyak Komplikeasyonların Değerlendirilmesinde Kullanılmakta Olan Yöntemler:

Talasemi majörde tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı gelişen kardiyak toksisitenin değerlendirilmesinde rutin olarak direkt grafi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi kullanılmaktadır.

Bu çalışmada Tc-99m Tetrafosmin gated myokard perfüzyon sintigrafisinin talasemi majörlü hastalarda kontraktıl disfonksiyon ve olası koroner arter hastalığı tamsındaki yeri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Özellikleri:

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Anabilim Dalında takip edilen aşağıda özellikleri belirlenen 42 Talasemi majör hastası dahil edildi:

-En az ayda 1 kere kan transfüzyonu yapılmakta olan

-10 yaşından büyük

-Kalp yetmezliği açısından klinik olarak asemptomatik

Talasemi intermedya grubu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. (No:LUT 03/28-10). Yazılı hasta onam formu çalışmaya katılan olguların 18 yaşından büyük olanlarda hastanın kendisi, 18 yaşından küçük olanlarda hastanın anne/babası tarafından imzalandı.

Ölçümler

Hastalardan HLA DRB1 ve HLA DQA1 histokompatibilite antijenlerinin çalışılabilmesi transfüzyon öncesinde 0.5 ml kan alındı. Tüm hasta kanlarından DNA'nın QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) kullanılarak ekstrakte edilmesinin ardından 42 hastada HLA DRB1, 24

hastada HLA DQA1 alel sıklıkları Polimeraz Chain Reaction (PCR, Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile ölçüldü. HLA DRB1 alel sıklığının ölçülmesinde “Olerup SSPTM DR low resolution” kiti, HLA DQA1 alel sıklığının ölçülmesinde “Olerup SSPTM DQA1” kiti kullanıldı.

Hastaların ferritin, alenin aminotransaminaz (ALT), aspartat aminotransaminaz (AST), hemoglobin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve kolesterol düzeylerinin ve akciğer grafisi bulgularının kayıtları alındı. Ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri hesaplandı. Ferritin için 1000-2000 ng/mL arası normal kabul edilirken, ALT için 5-40 U/L arası, AST için 8-33 U/L arası, LDL için <130 mg/dl ve kolesterol için <200 mg/dl normal kabul edilirdi.

Hastaların tümünün kardiyak perfüzyon ve fonksiyonu “ stres ve rest gated Tc-99m tetrofosmin SPECT” ile değerlendirildi.

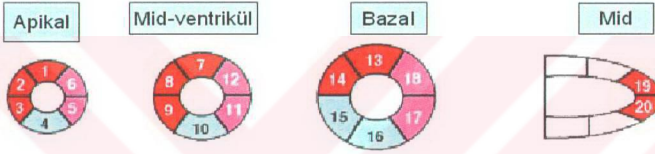
Stres Testi ve Myokard Perfüzyon Sintigrafisi

Stres testi 4 saat açlığı takiben koşu bandında standart “ Bruce” protokolü kullanılarak uygulandı. Hastalar 12 derivasyonlu EKG ile monitorize edildi ve hedeflenen kalp hızına ulaşılan kadar (220-yaş) teste devam edildi. Stres testinin sonlandırılmasında yaşa göre beklenen maksimum kalp hızının (220-yaş) %85’ine ulaşılması, ST segmentinin horizontal veya “downslope” tarzında 2 mm veya üzerinde çökmesi, sistolik kan basıncının 40 mmHg’den fazla düşmesi, şiddetli anjina, kan basıncının 240/120 mmHg’nin üzerine çıkması, önemli aritmilerin gelişmesi veya yorgunluk gibi bulgulardan herhangi birinin varlığı dikkate alındı. Hedeflenen kalp hızına ulaşıldığı zaman 20 mCi Tc-99m Tetrofosmin 18 yaş altında hastanın kilosuna uygun katsayı ile çarpılarak, 18 yaş üzerindeki hastalarda 20 mCi olarak intravenöz yoldan enjekte edildi. Stres testine 2 dakika daha devam edildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan 20-30 dakika sonra hasta sırtüstü yatar pozisyonda görüntülendi. Düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatörü bulunan değişken açılı çift başlı gama kamera (Siemens ECAM, Germany) ile 45 derece sağ anterior oblik pozdan 45 derece sol posterior oblik poza kadar 180 derecelik sirküler yörüngede ve 64*64 matrikste 25 saniyelik 64 görüntü alındı. Enerji ayırımı %20 fotopik penceresinde 140 keV’ye ayarlandı.

İstirahat görüntülemesinde 4 saat açlığı takiben 18 yaş altında hastanın kilogramına uygun katsayı ile çarpılarak, 18 yaş üzerindeki hastalarda 20 mCi Tc-99m Tetrofosmin intravenöz yoldan enjekte edilmesinin ardından 20-30 dakika sonra stres testinde uygulanan teknik şartlarda görüntüleme yapıldı. Görüntüler hasta hareketi ve artefaktlar yönünden kontrol

edildi .Myokard çevresindeki aktivite çıkartılarak ve 3 ortogonal (kısa, dikey uzun ve yatay uzun) aksda düzenlenerek Butterworth filtresi (“cutoff” frekansı:0.5 ve order :5) kullanılarak analiz edildi. Saçılma ve soğurma için düzeltme yapılmadı.

Perfüzyon görüntülerinin değerlendirilmesi için myokardın 20 segmente bölüdüğü model kullanıldı. Sol anterior desenden arter (LAD) bölgesi anterior duvar, septum ve apeksi (1,2,3,7,8,9,13,14,19 ve 20 nolu segmentler) içermekteydi. İnferior duvar (4,10,15 ve 16 nolu segmentler) sağ koroner arter bölgesi, lateral duvar ise (5,6,11,12,17 ve 18nolu segmentler) sol sirkumfleks (LCx) arter bölgesi olarak kabul edildi (Şekil 1).



	Apikal	Mid	Bazal
Anterior	1	7	13
Anteroseptal	2	8	14
İnferoseptal	3	9	15
İnferior	4	10	16
İnferolateral	5	11	17
Anterolateral	6	12	18
Anteroapikal	19		
İnferoapikal	20		

Şekil 1

Sol ventrikül segmentleri 5 puanlı skorumlama sistemini kullanarak görsel olarak değerlendirildi. Bu skorlamada 0=Normal, 1=Minimal perfüzyon azalması, 2= Orta derecede perfüzyon azalması, 3= Şiddetli perfüzyon azalması ve 4= Tam perfüzyon kaybı olarak kabul edildi.

Gated SPECT Çalışması

Hastaların stres ve istirahat çalışmalarında myokard perfüzyon görüntüleri EKG gated SPECT tarzında R-R aralığını 8 kesite bölerek "Step and shoot" (aralıklı) olarak alındı ve 64*64 matrikste kaydedildi. Görüntüler vizüel olarak değerlendirildikten sonra kantitasyon "Quantitative Gated Spect" (QGS) programı kullanılarak otomatik olarak yapıldı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı ve ventrikül duvar hareketleri 6 puanlı model kullanılarak skorlandı. Bu modele göre 0= normal duvar hareketi, 1=hafif hipokinezi, 2=orta derecede hipokinezi, 3= şiddetli hipokinezi, 4=akinezi, 5= diskinezi olarak kabul edildi (34). Bu skorlar verilirken sol ventrikül global ve vizüel olarak değerlendirildi. Puanlamada sol ventrikül global olarak değerlendirildikten sonra, anterior, lateral, inferior ve septum olarak 4 bölgeye ayrıldı ve her bölge ayrıca skorlandı.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu için %50'nin üzeri normal kabul edilirken %50'nin altı patolojik kabul edildi (21). Sistol sonu ve diyastol sonu hacimler için alt değerler ise sırasıyla 70 ml ve 120 ml olarak alındı (21).

Duvar kalınlaşmasının skorlanması için ise 4 puanlı model kullanıldı. Bu değerlendirmede 0:Normal kalınlaşma, 1:Hafif kalınlaşma bozukluğu, 2:Orta derecede kalınlaşma bozukluğu ve 3:Duvar kalınlaşmasının olmaması olarak kabul edildi (34). Bu skorlamada da puanlama sol ventrikülün tamamı ve 4 bölgesi ayrı ayrı yapıldı.

Ekokardiyografi

Hastaların hepsinde ekokardiyografi standart teknik ile supin pozisyonda iki boyutlu ve M-mode ekokardiyografi 2.5-5 MHz lik probu olan "Vivid Five, Expert Configuration" (GE Medical Systems) cihazı kullanılarak yapıldı. İstirahat halinde yapılan çalışmada parasternal uzun ve kısa aks görüntüleri alındı. Sol ventrikül bölgesel duvar hareketleri, sistol ve diyastol sonu çapları, ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu hesaplandı. Diyastolik fonksiyonlardan hızlı ventriküler dolun (E fazı) ve atriyal kontraksiyonun neden olduğu yavaş dolun (A fazı) hızları ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu için %60'ın üzeri normal olarak alındı, Kısalma fraksiyonu için %28-42 aralığı normal kabul edildi (18).

İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz için SPSS istatistik yazılım programı (SPSS 11.0 for Windows, SPSS Inc.Chicago, Illinois, A.B.D.) kullanıldı. Kullanılan tüm istatistiksel testler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta Özellikleri

Çalışma grubundaki hastaların 22'si erkek, 20'si kızdı. Ortalama yaşları 17 ± 5.28 olan bu olguların yaş aralığı 10-30 arasında değişmekteydi. Hastaların 18'ine 3 haftada bir, 24'üne ayda bir kan transfüzyonu yapılmaktaydı. Yapılan toplam transfüzyon sayısı 120 ve 442 arasında değişmekteydi (ortalama 228). 42 hastanın 30'una (%71) splenektomi yapılmıştı. Ferritin düzeyleri 889 ile 7517 arasında değişmekte (ortalama 2574) olup hastaların %47.6'sında (20/42) Ferritin 2000 ng/mL'nin üzerinde bulundu.

Karaciğer fonksiyon testleri (ALT-AST değerleri) 42 hastanın 18'inde (%42) normal sınırların üzerinde saptanırken LDL düzeyi bakılan 19 hastada normal sınırlar dahilinde saptandı (ortalama 68 mg/dl). Kolesterol düzeyleri bakılan 21 hastanın 1'inde 200 mg/dl'nin üzerinde iken kalan 20 hastada normal sınırlar dahilinde idi (ortalama 128 mg/dl). 1 hastada diyabet saptandı ve 4 hasta (%9.5) sigara kullanıyordu. Hastaların klinik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir:

Ekokardiyografi bulguları

42 hastanın 9'unda ekokardiyografik olarak bozukluk tesbit edildi. 9 hastanın 5'inde sistolik fonksiyonlarda azalma olup bu grupta ejeksiyon fraksiyonunun ortalama değeri %49.8 (aralık: %29-59), kısalma fraksiyonunun ortalama değeri %24.8 (aralık: %13-35) bulundu.

Ekokardiyografide bozukluk saptanan 9 hastadan kalan 4'tünün 2'sinde sol ventrikül diyastol sonu çapında hafif artma, 1'inde sol ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi ve 1'inde artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı mevcuttu. Bu gruptaki hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu % 65 (aralık: %63-67), ortalama kısalma fraksiyonu %35 (aralık: %35-37) idi. Geriye kalan 33 hastanın ejeksiyon ve kısalma fraksiyonu değerleri normaldi. Ejeksiyon fraksiyonunu ortalama değeri %70 (aralık: %62-83), kısalma fraksiyonunun ortalama değeri %39 (aralık: %31-52) bulundu.

Direkt grafi bulguları

42 hastanın 7'sinde kardiyotorasik oran 0.5'in üzerinde olup kardiyomegali vardı. Diğer yapılarda patolojik bulgu saptanma

Tablo 2: Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Hemoglobin(gr/dL)	Ferritin (ng/ml.)	ALT, AST (U/L)	Total transfüzyon sayısı	Splenektomi	LDL, kolesterol (mg/dl)	Menstrüasyon
1(R.D.)	17	E	8.2	1651	21, 21	192	+		
2(B.O)	18	K	10.2	1919	29, 28	204	+		+
3 (A.K)	17	E	10.5	4004	91, 69	192	+		
4 (S.A)	18	E	9.5	5656	76, 54	289	+		
5 (E.E)	23	E	11.4	889	25, 24	240	+		
6 (M.D)	27	E	8.6	1569	26, 35	312	+		
7 (B.K)	16	K	9.2	3386	25, 18	192	-		+
8 (V.Y)	22	K	14	1985	124,79	204	+	28, 94	+
9 (G.Y)	24	K	8.9	1151	46, 35	276	+	44, 115	-
10(Ö.B)	14	E	10.3	1076	14, 20	221	+	23, 91	
11 (M.D)	17	K	9.8	4984	55, 48	156	+	67, 106	+
12 (Ç.K)	25	E	11	5165	136,123	288	+		
13 (Y.K)	24	E	10.7	7000	56, 25	276	+	-20	
14 (Ö.G.)	15	E	10	1473	15, 21	238	+	122, 197	
15 (Z.D)	30	K	9.9	1690	12, 21	348	+		-
16 (A.Ç)	27	E	11.6	1550	61, 35	442	+	55, 106	
17 (F.C)	21	K	9.7	2134	20, 29	340	+		-
18 (D.M)	17	K	9.8	3856	26, 27	204	+	82, 162	+
19 (E.G)	22	E	8.7	1520	31, 25	252	+		
20 (S.E)	21	E	8.4	1500	151,128	240	+	67, 140	
21 (N.S)	24	K	9.9	2000	110, 81	276	+	67, 124	-
22 (H.B)	27	K	7.7	7517	32, 33	374	-	23, 97	+
23 (M.A)	18	E	10.6	1402	47, 35	289	+	46, 86	
24 (C.T)	19	E	10.7	1334	30, 29	216	+	-133	
25 (S.Ö)	10	E	9.6	4365	28, 27	136	+		
26 (F.T)	11	E	9.7	2784	16, 21	120	+	47, 97	
27 (H.Ç)	12	E	12.6	2921	57, 46	187	+		
28 (F.T)	13	K	15	1377	17, 22	170	-	131, 221	-
29 (İ.Ç)	10	E	12.8	2268	90, 51	153	-		
30 (S.Ç)	17	K	9.2	3185	25, 20	272	+		-
31(F.A)	15	K	9.1	1180	18, 26	204	-		+
32 (C.G)	12	E	10.2	2032	119, 50	132	-		
33 (S.B)	13	E	10.1	1668	23, 25	204	+		
34 (B.Z)	14	K	9.3	1862	23, 22	156	-		-
35 (T.T)	16	K	9.9	1473	19, 22	180	-	23, 131	-
36 (Ö.Ö)	15	K	10.6	3385	74, 45	238	-		-
37 (O.K)	10	E	14	1334	27, 26	136	+	70, 126	
38 (E.D)	14	E	9.3	3410	26, 28	156	+		
39 (Y.Ç)	11	K	10.7	2408	15, 23	170	-	118, 184	-
40 (E.Ç)	13	K	8.6	1022	10, 21	144	-	127, 191	-
41(E.İ)	17	K	9.2	3410	29, 27	357	+	115, 191	-
42 (Ş.B)	18	K	9.6	1631	24, 34	204	+	44, 96	+
Ortalama	17		10.2	2574	45, 37	228		68, 128	

Egzersiz testi ve perfüzyon bulguları

Hastaların 1'i hariç hepsinde hedef kalp hızının %85 ya da daha fazlasına ulaşıldı. 1 hastada yorgunluk nedeniyle hedef kalp hızının %80'inde teste son verildi.

Bazal EKG'de 3 hastada sağ dal bloğu, 3 hastada 1. derece AV blok, 6 hastada 0.5-1 mm ST çökmesi ve T negatifliği ve 6 hastada sol ventrikül hipertrofisine ait bulgular vardı. Hastaların hiçbirinde egzersiz sırasında ST değişikliği olmadı.

Toplam 42 hastanın 41'inde egzersiz myokard perfüzyon sintigrafisi normal olup 1 hastada inferior duvarda sabit perfüzyon kaybı saptandı.

42 hastanın 38'sine istirahat görüntülemesi yapıldı. 4 hastadan 1'ine exitus nedeniyle 3'üne ise hastaların ek tetkiki kabul etmemeleri nedeniyle istirahat gated görüntülemesi yapılmadı.

Egzersiz ve İstirahat Gated SPECT bulguları (Tablo 3)

42 hastanın 7'sinde egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olup ortalama %45 bulundu (aralık: %41-49). Kalan 35 hastada egzersiz ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlar dahilinde olup ortalama %66, aralık: %52-%95 olarak bulundu. İstirahat görüntülemesi yapılan 38 hastanın 7'sinde ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olup ortalama %43, aralık: %31-49 hesaplandı. Kalan 31 hastanın istirahat ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olup ortalama %64, aralık %52-88 olarak hesaplandı.

Egzersiz ve istirahat görüntülemesi yapılan 38 hastanın 25'inde egzersiz ejeksiyon fraksiyonu istirahat ejeksiyon farksiyonundan daha yüksek hesaplanırken 3 hastada egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonlarında değişiklik saptanmadı. 10 hastada istirahat ejeksiyon fraksiyonu egzersiz ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek bulundu.

Sistol ve diyastol sonu hacimler değerlendirildiğinde 42 hastanın 3'ünde egzersiz sistol sonu hacminin 70'in (aralık: 73-90 ml, ortalama 79 ml), 4'ünde diyastol sonu hacminin 120'nin üzerinde olduğu (aralık:134-160ml, ortalama 143 ml) tespit edildi. 1 hastada ise diyastol sonu hacminin sınırdan yüksek (119 ml) olduğu görüldü. Sistol ve diyastol sonu hacimleri normalin üstünde olan 3 hastanın hepsinin egzersiz ejeksiyon fraksiyonları %50'nin altında bulundu (aralık: %44-%49). Diyastol sonu hacmi 134 ml olarak hesaplanan 1 hastanın egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %68 idi. Egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan toplam 7 hastadan kalan 4'ünün sistol ve diyastol sonu hacimleri normaldi.

Tablo 3: Hastaların egzersiz ve istirahat gated SPECT bulguları

Hasta no	Egzersiz EF (%)	Egzersiz SSH (ml)	Egzersiz DSH (ml)	İstirahat EF %	İstirahat SSH (ml)	İstirahat DSH (ml)
1C	46	45	84	48	99	152
2	78	7	32	65	16	47
3	61	22	57	61	24	60
4C	44	90	160	42	97	167
5	58	50	119	53	52	111
6 _o C	41	52	88	31	56	86
7	89	6	55	77	11	50
8	70	12	48	70	15	52
9	53	33	70	65	25	70
10	63	21	56	52	36	75
11	70	20	64	61	23	60
12	68	43	134	67	36	111
13C	46	75	138	44	83	150
14	61	34	89	68	31	97
15	59	23	55	67	16	48
16	55	41	93	57	38	88
17	52	43	90	49	47	93
18	69	18	56	55	30	66
19C	49	73	143	45	84	153
20	54	51	110	60	35	88
21 _π	53	31	67	-	-	-
22	63	21	56	-	-	-
23 _o C	46	36	67	43	67	138
24C	47	40	75	62	29	78
25	76	10	42	-	-	-
26	60	27	76	56	35	80
27	73	14	53	83	9	52
28	81	8	44	70	15	53
29	68	15	45	66	16	47
30	75	15	51	73	15	56
31	60	21	64	73	15	56
32	61	34	86	54	35	77
33	53	34	72	53	35	74
34	95	2	29	88	3	29
35	78	8	37	69	17	48
36	71	13	46	74	11	41
37	60	18	45	53	35	74
38	64	36	71	61	23	59
39	72	17	61	61	23	59
40	80	5	33	70	15	51
41	54	33	72	-	-	-
42	65	24	68	62	24	63
ortalama	62	29	71	60	33	77

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SSH: Sistol sonu hacim, DSH: Diyastol sonu hacim, π exitus nedeniyle kaybedilen hasta,

\circ submaksimal egzersiz yapan hasta, ∞ sabit perfüzyon defekti saptanan hasta, C egzersiz EF<%50 olan hastalar

42 hastanın 10'unda efor esnasında sol ventrikülde duvar hareket bozukluğu saptandı. Bu hastaların 5'inde sol ventrikülde global olarak , 4'ünde septumda ve 1'inde inferolateral bölgede duvar hareket bozukluğu izlendi. Duvar hareket bozukluklarının bölgelere göre dağılımı ve skorları Tablo 4'te gösterilmiştir.

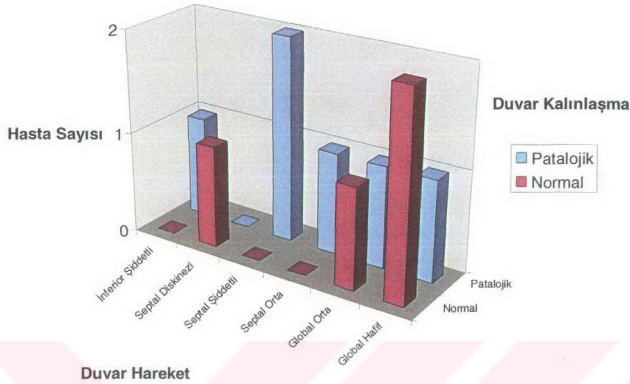
Tablo 4: Duvar Hareket Bozukluklarının Bölgelere Göre Dağılımı ve Skorları

Sol ventrikül kasılma skoru	Global	Septum	İnferior	Toplam
0	-	-	-	0
1	3	-	-	3
2	2	1	-	3
3	-	2	1	3
4	-	-	-	0
5	-	1	-	1
Toplam	5	4	1	10

0: Normal, 1: Hafif hipokinezi, 2: Orta hipokinezi, 3: Şiddetli hipokinezi, 4: Akinezi, 5: Diskinezi

Duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastanın 6'sında duvar kalınlaşma bozukluğu mevcutken 4'ünde duvar kalınlaşması normaldi. Duvar kalınlaşmasına bakıldığında 2 hastada global, 2 hastada inferolateral ve 2 hastada septumda olmak üzere toplam 6 hastada orta derecede kalınlaşma bozukluğu izlendi ve her hastaya kalınlaşma skoru olarak 2 puan verildi (Grafik 1).

Grafik 1: Duvar Hareket Bozukluğu Saptanan Hastaların Kalınlaşma Skoruna Göre Dağılımı



Duvar hareket bozukluğu saptanan hastalar duvar hareketleri normal olan hastalar ile yaş ve karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.135$, $p=0.393$, $p=0.391$, bağımsız gruplarda t testi). Duvar hareket bozukluğu olan 10 hastanın 9'u (%90) erkek, duvar hareketleri normal olan 32 hastanın 13'ü (%40) erkek idi. Bu iki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0098$, Fischer's exact test). Duvar hareketleri normal ve patolojik olan hastalar toplam transfüzyon sayısı, ferritin değeri ve LDL, kolesterol açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.270$, $p=0.723$, $p=0.964$, $p=0.398$, Fischer's Exact test, Mann-Whitney- U Testi).

Hareket bozukluğu saptanan duvarların lokalizasyonu ve ejeksiyon fraksiyonları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olan 4 hastanın 3'ünde septal bölgede, 1'inde ise sol ventrikülün tamamında hareket bozukluğu saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında hesaplanan 6 hastanın 4'ünde sol ventrikülün tamamında, 1 hastada inferior duvarda ve 1 hastada septal bölgede hareket bozukluğu tespit edildi.

Duvarların aldığı skorların ejeksiyon fraksiyonları ile ilişkisine değerlendirildiğinde; ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde hesaplanan 4 hastanın 2'sinde orta derecede hipokinezi, 1'inde diskinezi, 1'inde minimal hipokinezi tespit edildi. Ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında hesaplanan 6 hastanın 2'sinde minimal, 2'sinde orta derecede global hipokinezi saptandı. 1 hastada septumda orta derecede hipokinezi izlenirken 1 hastada inferior duvarda ciddi hipokinezi saptandı..Tablo 5'te duvar hareket bozukluğu saptanan hastaların hareket bozukluğunun yeri, skoru ve ejeksiyon fraksiyonu ile arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Tablo 5: Sol Ventrikül Duvar Hareket Bozukluğu Saptanan Hastaların Bölgelere, Skorlara ve Egzersiz Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Dağılımı

Hareket bozukluğu lokalizasyonu/skoru	Ejeksiyon Fraksiyonu \geq %50	Ejeksiyon Fraksiyonu $<$ %50	Toplam
Gobal 1	1	2	3
Global 2	0	2	2
Septal 2	0	1	1
Septal 3	2	0	2
Septal 5	1	0	1
İnferior 3	0	1	1
Toplam	4	6	10

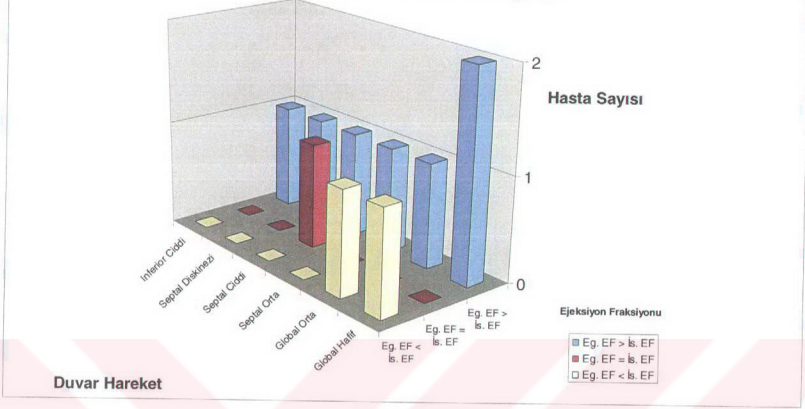
“Gated” çalışmada duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastanın 6'sında egzersiz ejeksiyon ve istirahat fraksiyonları %50'nin altında olup aralık sırasıyla % 41-49 ve % 31-48 bulundu. 6 hastanın 5'inde egzersizde ejeksiyon fraksiyonunda artış izlenirken 1'inde istirahat ejeksiyon fraksiyonu egzersiz ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek bulundu. Gated çalışmada duvar hareket bozukluğu saptanan kalan 4 hastanın 3'ünün egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonları %50'nin üzerinde iken 1'inin istirahat ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında hesaplandı. Egzersiz ejeksiyon fraksiyonu için aralık %52-63, istirahat için %49-61 idi. Bu 4 hastanın 2'sinde egzersiz ejeksiyon fraksiyonununun istirahat ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek olduğu, 1'inde egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonlarının aynı olduğu, 1'inde ise istirahat ejeksiyon fraksiyonunun daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Duvar hareket bozukluğu saptanan hastaların klinik, egzersiz ve istirahat gated SPECT bulguları

Yaş	Cinsiyet	Total transfüzyon sayısı	Ferritin (ng/mL)	ALT, AST (U/L)	Egzersiz EF (%)	İstirahat EF (%)	Egzersiz SSH (ml)	İstirahat SSH (ml)	Egzersiz DSH(ml)	İstirahat DSH (ml)
17	E	192	1651	21, 21	46	48	46	99	84	152
17	E	192	4004	91, 69	61	61	22	24	57	60
18	E	289	5656	79, 54	44	42	90	97	160	167
27	E	312	1569	26, 35	41	31	52	56	88	86
14	E	221	1076	14, 20	63	52	21	36	56	75
24	E	276	7000	56, 25	46	44	75	83	138	150
21	K	340	2134	20, 29	52	49	43	47	90	93
22	E	252	1520	31, 25	49	45	73	84	143	153
21	E	240	1500	151, 128	54	60	51	35	110	88
18	E	289	1402	47, 35	46	43	36	67	67	138

Egzersizde duvar hareket bozukluğu saptanan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun egzersize verdiği yanıtın duvarların aldığı skorlara göre dağılımı grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 2: Duvar Hareket Bozukluğu Olan Hastaların Egzersiz Ejeksiyon Fraksiyonu ile İstirahat Ejeksiyon Fraksiyonlarının Hareket Skorlarına Göre Dağılımı



Duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastanın 6'sinde (%60) ferritin düzeyleri 1000-2000 ng/mL arasında iken, 4 hastada (%40) 2000 ng/mL'nin üzerinde idi (aralık: 4004-7000 ng/mL). Duvar hareketleri normal olan 32 hastanın ise 16'sında (%50) ferritin değeri 2000 ng/mL'nin altında bulunurken 16 hastada (%50) 2000 ng/mL'nin üzerinde bulundu (aralık: 889-7517, tablo 7). Ferritin değeri <2000 ng/mL ve ≥2000 ng/mL olan bu 2 grupta duvar hareket bozukluğunun gelişimi açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 7: Duvar hareket bozukluğu olan ve olmayan hastaların ferritin değerlerine göre dağılımı

Duvar hareketi	Ferritin < 2000 ng/mL	Ferritin ≥ 2000 ng/mL	Toplam hasta
Patolojik	6	4	10
Normal	16	16	32
Toplam	22	20	42

p: 0.723, Fischer's Exact Test

Ferritin düzeyi 2000 ng/mL'nin üzerinde olan 20 hastanın 2 sinde egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında iken 18 hastada egzersiz ejeksiyon fraksiyonu normaldi. Ferritin düzeyi 2000 ng/mL'in altında olan 22 hastanın 5'inde egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında, 17'sinin egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde idi. (Tablo 8). Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ferritin değeri 2000 ng/mL'in üzerinde olan 20 hastanın 13'ünde egzersiz ile ejeksiyon fraksiyonunda artış saptanırken, 1 hastada egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonlarında değişiklik gözlenmedi, 2 hastada istirahat ejeksiyon fraksiyonunun daha yüksek olduğu görüldü. Kalan 4 hastaya istirahat görüntülemesi yapılmadı.

Ferritin değeri < 2000 ng/mL olan 22 hastanın 14'ünde egzersiz ejeksiyon fraksiyonu istirahat ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek, 2'sinde eşit, 8 hastada ise istirahat ejeksiyon fraksiyonu egzersiz ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek bulundu. Ferritin değeri <2000 ve \geq 2000 olan hastalardaki ve toplam transfüzyon sayısı <200 ve \geq 200 olan hastalardaki egzersiz ejeksiyon fraksiyonunun istirahatate göre değişimindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 9, Tablo 10).

Tablo 8: Egzersiz ejeksiyon fraksiyonunun ferritin değerlerine göre dağılımı

Ferritin	Egzersiz EF < %50	Egzersiz EF \geq %50	Toplam
<2000 ng/mL	5	17	22
\geq 2000 ng/mL	2	18	20
Toplam	7	35	42

p: 0.414, Fischer's Exact test

Tablo 9: Egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonlarının ferritin değerlerine göre dağılımı

Ferritin	Egzersiz EF >İstirahat EF	Egzersiz EF=İstirahat EF	Egzersiz EF<İstirahat EF	Toplam
<2000 ng/mL	12	2	8	22
\geq 2000 ng/mL	13	1	2	16
Toplam	25	3	10	38

p=0.194, Likelihood ratio

Tablo 10: Egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonlarının toplam transfüzyon sayısına göre dağılımı

Toplam transfüzyon sayısı	Egzersiz EF>İstirahat EF	Egzersiz EF=İstirahat EF	Egzersiz EF<İstirahat EF	Toplam
<200	13	1	2	16
≥200	12	2	8	22
Toplam	25	3	10	38

p=0,194, Likelihood ratio

Duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastada yapılan total transfüzyon sayısı 192 ile 340 arasında değişmekte olup ortalama 260 olarak bulundu. 2 hastada yapılan toplam transfüzyon sayısı 200'ün altında iken 8 hastada 200'ün üzerinde idi. Duvar hareket bozukluğu olmayan 32 hastanın 14'ünde yapılan toplam transfüzyon sayısı 200'ün altında, 18'inde 200'ün üzerinde idi (Tablo 11). Toplam transfüzyon sayısı 200'ün üstünde ve 200'ün altında olan bu 2 grupta duvar hareket bozukluğunun gelişimi açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 11: Duvar hareket bozukluğu olan ve olmayan hastaların toplam transfüzyon sayısına göre dağılımı

Duvar hareketi	Toplam transfüzyon sayısı <200	Toplam transfüzyon sayısı ≥200	Toplam hasta
Patolojik	2	8	10
Normal	14	18	32
Toplam	16	26	42

p: 0.270, Fischer's Exact Test

Direkt grafide kardiyomegali saptanan 7 hastanın 5'inde gated çalışmada duvar hareket bozukluğu izlendi. Direkt grafide kardiyomegali saptanan kalan 2 hastanın duvar hareketleri normaldi. Duvar hareket bozukluğu saptanan hastaların kardiyotorasik orana göre dağılımı tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Duvar hareket bozukluğu saptanan hastaların kardiyotorasik orana göre dağılımı

Kardiyotorasik oran	Global hipokinezi	Septal hipokinezi	İnferior hipokinezi	Toplam
≥ 0.5	3	1	1	5
< 0.5	2	3	0	5
Toplam	5	4	1	10

Çalışmaya katılan 20 kız hastanın 8'i (%40) adet görmekte, 12'si (%60) görmemekteydi. Adet görenlerin hepsinin duvar hareketleri normal, görmeyenlerin 11'inde (%92) duvar hareketleri normal, 1'inde (%8) duvar hareketleri patolojik olarak izlendi. Patolojik grupta sadece 1 hasta olduğundan iki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı araştırılmadı.

Gated çalışmada duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastanın 8'inde ekokardiyografide bozukluk mevcuttu. Bu 8 hastanın 5'inde sistolik fonksiyonlarda azalma 1'inde sol ventrikül diyastol sonu çapında hafif artış, 1'inde sol ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi ve 1'inde artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı tespit edildi. 2 hastada ekokardiyografik bulguların normal olmasına rağmen gated çalışmada duvar hareket bozukluğu saptandı. Bu hastaların 1'inde global minimal hipokinezi, diğerinde septumda diskinezi belirlendi.

Ekokardiyografide artmış sol ventrikül diyastol sonu çapı rapor edilen 1 hastada gated myokard perfüzyon sintigrafisinde duvar hareketleri normaldi (Tablo 13).

Tablo 13: Gated çalışmada duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastanın sintigrafik bulgularının ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırılması

Duvar hareket skoru	Egzersiz ejeksiyon fraksiyonu	İstirahat ejeksiyon fraksiyonu	Ekokardiyografik saptanan ejeksiyon fraksiyonu	Fraksiyonel kısalma
Global 2 ^p 1 nolu hasta	%46	%48	%65	%36
Septal 3 ^Φ 3 nolu hasta	%61	%61	%59	%29
Global 1 ^ψ 4 nolu hasta	%44	%42	%63	%35
İnferior 3 ^Φ 6 nolu hasta	%41	%31	%29	%13
Septal 5 ^σ 10 nolu hasta	%63	%52	%78	%46
Global 1 ^Φ 13 nolu hasta	%46	%44	%48	%29
Septal 3 ^Φ 17 nolu hasta	%52	%49	%57	%30
Septal 2 ^p 19 nolu hasta	%49	%45	%67	%37
Global 1 ^σ 20 nolu hasta	%54	%60	%70	%40
Global 2 ^Φ 23 nolu hasta	%46	%43	%56	%28

Φ: Ekokardiyografide sistolik disfonksiyon tanımlanan hastalar

σ : Ekokardiyografik bulguları normal olan hastalar

ρ : Ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon tanımlanan hastalar

ψ : Ekokardiyografide sol ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi saptanan hasta

Tablo 14: Hastaların İmmünolojik bulguları

Hasta no	HLA DRB1	HLA DQA1
1*	1111	0505
2	0714	0301
3*	1414	0104
4*	1111	0505
5	1616	0102
6*	1414	0503/0104
7	0713	0103/0201
8	1114	0104
9	1313	0103
10*	1114	0104/0505
11	1416	0102/0104
12	0411	0301/0505
13*	0404	0301
14	0407	0201/0303
15	1111	0505
16	0112	0101
17*	031001	0105/0501
18	0716	0102/0201
19*	0315	0102/0501
20*	0312	0501/0505
21	0411	0103/0501
22	0315	0103/0501
23*	1111	0505
24	0714	0104/0201
25	1315	
26	071001	
27	0111	
28	0404	
29	1111	
30	1114	
31	0408	
32	0713	
33	1316	
34	0913	
35	1115	
36	0307	
37	071001	
38	1416	
39	1116	
40	0316	
41	0313	
42	0404	

*: Gated çalışmada duvar hareket bozukluğu saptanan hastalar

Gated çalışmada duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastada HLA DQA1 0505 ve HLA DRB1 1111 alel frekansı fazla bulundu. Duvar hareketleri normal olan 32 hastada HLA DQA1 0103 ve 0201 alel frekansları fazla bulunurken HLA DRB1 çalışmasında alel sıklıklarının dağılımı yaygınlık gösterdi ve daha fazla bulunan alel frekansına rastlanmadı (Tablo 14).

TARTIŞMA

Talasemi majörlü hastalarda, demir şelasyon tedavisi sağ kalım sürelerini uzatmakla beraber, yaş ve kronik sistemik demir yüklenmesi ile progresyon gösteren kardiyak hasar halen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Kardiyak tutulum klinik olarak belirginleştğinde hastaların çoğu tanı konulmasını takiben ilk yıl içinde kaybedilmektedir (35). Bu nedenle prognozun iyileştirilmesi ve doğru klinik idarenin yapılabilmesi, kardiyak toksisitenin erken tanınmasına bağlıdır. Ancak kalp yetmezliği açısından risk altında olan hastaların erken teşhisinde sol ventrikül global fonksiyonunun hastalığın ileri dönemlerine kadar normal olabilmesinden dolayı zorluklar bulunmaktadır.

Talasemi majörde demirle indüklenen kardiyak hasar miyozitlerde demir depozisyonu ile başlar. Hücre yüzeyinde bulunan transferrin reseptörleri aracılığıyla hücre içine aktarılan demir hemosiderin olarak depo edilmekte ve küçük fraksiyondaki serbest demir ile denge halinde bulunmaktadır. Miyozite aktarılan demir miktarı arttığında, kalpte serbest demiri bağlayacak protein yapımı kısıtlı olduğundan serbest demir Fenton reaksiyonları aracılığı ile serbest oksijen radikallerinin oluşumunu indükler (4). Kalp, karaciğer, hipofiz ve pankreas gibi demir birikimi izlenen diğer organlarla kıyaslandığında, antioksidan savunma mekanizmalarından daha yoksun olduğu için serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonu hücre hasarını başlatır (36). Bütün hücreler lipid membranlardan oluştuğundan peroksidatif hasar kardiyak toksisitenin ilk basamağını oluşturur. Hücre hasarına uğrayan kalp, kontraksiyon ve elektrik impulslarının iletimi gibi koordinasyon gerektiren işlevlerini yerine getiremez. Demirin bizzat kendisinin ve indirek olarak serbest radikal oluşumunu indüklemesi gibi etkileri sonucu gelişen kardiyak hasar, kalbin kontraksiyon ve relaksasyon fonksiyonlarını azaltabileceği gibi atriyoventriküler nod ve ventriküller arasında sinyal iletimin engelleyip katastrofik hatta fatal olabilir.

Konjestif kalp yetmezliği ve aritmi ile kendini gösteren kardiyak disfonksiyon, klinik olarak ikinci ya da üçüncü dekatta belirginleşir. Bu dönemden itibaren hastalığın seyri progresif olarak kötüleşir ve hastalar bir kaç ay içersinde kaybedilir. Otopsi çalışmalarında ventriküler ve atrial dilatasyon, ventriküler duvar kalınlaşması ile birlikte kalp ağırlığının iki yada üç katına çıktığı gösterilmiştir (37). Endomiyokardial biyopsi çalışmalarında, kalpteki demir birikiminin heterojen olduğu, ventriküler, atriyal miyozitlerde ve ileti sisteminde biriken demire inflamasyon ve fibrozisin minimal derecede eşlik ettiği gösterilmiştir (7).

Talasemi majörde demir toksisitesine ikincil olarak gelişen miyozit hasarı sol ventrikül fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek sistolik fonksiyonun azalmasına neden olur. Diyastolik fonksiyonlar ile ilgili literatürde tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır ve disfonksiyon gelişip gelişmediği henüz kesinlik kazanmış değildir.

Talasemi majörlü hastalarda sol ventrikülde dilatasyon ve ejeksiyon fraksiyonunun azalması gibi sistolik disfonksiyonlar ile karakterize olan kardiyak toksisite, dilate kardiyomiyopati şeklinde kliniğe yansır (38) ve araştırılmasında ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi kullanılmaktadır (2).

Geçmişte diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konulan kardiyomiyopati tanısı son yıllarda noninvazif görüntüleme yöntemlerinin gündeme gelmesi ile daha çok karşımıza çıkmakta ve kardiyomiyopatiye daha fazla oranda rastlanmaktadır. Dilate kardiyomiyopati kardiyomiyopatilerin en sık görülen tipi olup morfolojik olarak sol ventrikülde dilatasyon ve sol ventrikül duvar kalınlığının normal olması ile karakterizedir. Hemodinamik açıdan bakıldığında sol ventrikül kontraksiyonlarında azalma ve ventriküler hipokinezinin varlığı dikkati çeker.

Ekokardiyografi ile sol ventrikül kavite boyutları ve duvar kalınlığı değerlendirilebildiği gibi sistol ve diyastol sonu çapları da hesaplanabilir. Sistolde sol ventrikül çapının azalmasının bir ölçüsü olan kısalma fraksiyonunu, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir parametredir ve dilate kardiyomiyopatide azalmış olarak izlenir.

Ghafour ve arkadaşları (39), dilate kardiyomiyopatisi olan 37 hastayı ekokardiyografi ile incelemiş ekokardiyografik parametrelerin tanı anında ve takipte kullanılabilirliğini araştırmıştır. Sol atrium ve ventrikül boyutlarının kilograma göre beklenen 1.5 katı bulunduğu çalışmada kısalma fraksiyonu normal değerin yarısı olarak hesaplanmıştır. Dilate kardiyomiyopati açısından klinik olarak semptomatik hastalarda kısalma fraksiyonu daha da düşük izlenmiş, digoksin ve diüretik tedavisinin ardından 11 hastada kısalma fraksiyonun

arttığı bildirilmiştir. Bu fraksiyonun dilate kardiyomiyopatisi olan hastalarla normal kişileri ayırt etmede kullanılabilmesi ve klinik iyileşme ile paralel bir seyir gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Lewis tarafından yapılan bir çalışmada idiyopatik dilate kardiyomiyopatisi olan 72 çocukta sol ventrikül kısıalma fraksiyonu, diyastol sonu çapı ve duvar kitlesinin hastalığın seyri üzerindeki öngörü gücü araştırılmıştır (40). Retrospektif olarak planlanan çalışmada 1 yıllık sağ kalım, kısıalma fraksiyonu %15'in altında olan hastalarda %46 iken, %15'in üzerinde olanlarda %97 olarak bulunarak kısıalma fraksiyonunun idiyopatik dilate kardiyomiyopatide kardiyak transplantasyondan fayda görebilecek hastaların ön görülmesinde yardımcı bir parametre olabileceği sonucuna varılmıştır.

Radyonüklid ventrikülografi, kardiyomiyopatinin fonksiyonel tipi ve ventriküler performans hakkında bilgi verebilen tanı ve tedavi sonrası takipte kullanılan yöntemidir. Bellenger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (41), ekokardiyografi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonu sonuçlarının radyonüklid ventrikülografi ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir.

Gated miyokard perfüzyon sintigrafisi, talasemi majörde kardiyak toksisitenin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamakla beraber iskemik ve noniskemik kardiyomiyopatinin ayırıcı tanısında kullanılmakta olan bir görüntüleme tekniğidir. Manrique ve arkadaşları (42), radyonüklid ventrikülografi ve gated miyokard perfüzyon sintigrafisinin korelasyonunu ejeksiyon fraksiyonu üzerinden araştırmış ve bu amaçla 55 hastayı prospektif olarak incelemiştir. Radyonüklid ventrikülografinin rest gated miyokard perfüzyon sintigrafisi ile karşılaştırıldığı çalışmada hastalar gated çalışmadaki temporal örneklemenin sayısına göre 2 gruba ayrılmıştır. 8 ve 16 aralıklı yapılan gated çalışmalarda, 16 aralıklı çalışmanın radyonüklid ventrikülografi ile korelasyonun daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Cwajg ve arkadaşları (23), 109 hastada ekokardiyografi ve gated miyokard perfüzyon sintigrafisini karşılaştırmıştır. Kantitatif gated SPECT çalışma ile elde edilen sol ventrikül hacim ve ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin ekokardiyografi ile korele olduğu ($r > 0.68$) ve bu tekniğin klinik olarak kullanılabilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ve özellikle göğüs ağrısı olmayanlarda koroner anjiyografi invazif olması nedeniyle ilk değerlendirmede tercih edilmemektedir. İskemik ve noniskemik kardiyomiyopatinin ayırımının noninvazif bir yolla gösterilebilmesi, gated miyokard perfüzyon sintigrafisinin bir avantajı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Danias ve arkadaşları (43), gated miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılarak ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olup ve 90 gün içinde koroner anjiyografi yapılan 164 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. İskemik kardiyomiyopatinin tanısında toplam stres skorunun en önemli değişken olduğu, tek başına duyarlılığının %87, buna bölgesel sistolik disfonksiyonun ya da reversibilite skorunun eklenmesiyle sensitivitenin %94'e çıktığı bildirilmiştir.

Literatürde talasemi majördeki sistolik disfonksiyonun ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi kullanılarak araştırıldığı görülmektedir. Henry ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (37), miyokardial demir birikimi açısından risk altında olan 56 hastada ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları incelenmiştir. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül transvers çapında, duvar kalınlığı ve kitlesinde artış saptanan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunu normal olduğu ancak ejeksiyon fraksiyonu normalin altında olan 4 hastanın 6 ay içerisinde kaybedildiği rapor edilmiştir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun hastalığın ileri dönemlerine kadar korunduğu ancak ejeksiyon fraksiyonunda ya da fraksiyonel kısalmada azalmanın izlenmesinin son dönem kardiyak hastalığın başlangıcının işareti olduğu bildirilmiştir. Leon ve arkadaşları (8), ekokardiyografinin sol ventrikül anatomik ve fonksiyonel bozukluklarının belirlenmesinde direkt grafi ve elektrokardiyografiye göre daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Ancak subklinik kardiyak disfonksiyonun belirlenmesinde istirahat halinde yapılan ekokardiyografinin duyarlılığının düşük olabileceği, sol ventrikül fonksiyonel rezervinin erken kardiyak disfonksiyonun gösterilmesinde daha etkin bir parametre olabileceği öne sürülmüştür. Bu amaçla transfüzyon bağımlı 24 konjenital anemik hasta, ekokardiyografi, egzersiz ve istirahat radyonüklid ventrikülografi yöntemleri ile değerlendirilmiş ekokardiyografide fraksiyonel kısaltmaları normal olan 16 hastanın 8'inin istirahat ejeksiyon fraksiyonunun egzersizden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Vogel ve arkadaşları (44), doku doppler ekokardiyografi tekniği ile sağ ve sol ventrikülde global ve bölgesel duvar hareketlerini araştırmış, manyetik rezonans görüntüleme ile ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda septumun daha çok etkilendiği bölgesel duvar hareket bozukluğunun varlığını rapor etmişlerdir. Kremastinos ve arkadaşları, 60 talasemi majör hastasını ekokardiyografi ile araştırmış, sol ventrikül disfonksiyonunun azalmış kompliyansın aksine kontraksiyon kapasitesindeki azalmaya bağlı geliştiğini bildirmiştir (45).

Sistolik disfonksiyonunun yanısıra talasemi majörde izlenen kardiyak toksisitenin diyastolik ve kardiyomiyopatinin restriktif yönü Lau ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (46). 32

talasemi majör, 25 kontrol hastasında ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları incelenmiş, diyastolik parametrelerin talasemi hastalarında erken dönemde bozulduğunu belirtilmiştir. Erken dönemde beliren diyastolik disfoksiyonun kardiyak toksisitenin derecelendirilmesinde kullanılabileceği ve geç dönemde sistolik disfonksiyonun eklenmesi ile kardiyak toksisitenin terminal döneme girdiği rapor edilmiştir. Spirito ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada 32 talasemi majör hastasında doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik dolun parametreleri incelenmiş, diyastolik bozukluğun sistolik fonksiyonların normal olduğu, kardiyak tutulumun preklirik fazında geliştiği belirtilmiştir (38).

Talasemi majörde kardiyak tutulumun iskemik kalp hastalığı açısından araştırılması, 1981 yılında Sullivan ve arkadaşlarının (47) demir depolarının boşaltılmasının iskemik kalp hastalığı üzerinde koruyucu etkisinin olduğunu öne sürmeleri ile başlamıştır. Bu teoriye göre erkek ve kadınlar arasındaki menapoz öncesi dönemde iskemik kalp hastalığının gelişim farkı, menstirüel demir kaybı ile bayanlardaki demir depolarının azalmasına bağlanmıştır. 1992 yılında Salonen ve arkadaşları (48), 1931 erkek hastayı prospektif olarak incelemiş, serum ferritin düzeyi ve akut miyokard infarktüsü arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmada ferritin düzeyi 200 Ug/l'nin üzerinde olan hastalar bu değerin altında olan hastalara göre miyokard infarktüsü geçirme açısından 2.2 kat daha riskli bulunmuştur. Bu ilişki serum LDL ve kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla bulunmuş, yüksek demir depoları ve LDL-kolesterol sinerjistik ilişkisi, koroner arter hastalığı gelişimi açısından risk faktörü olarak tartışılmıştır. Demirin koroner arter hastalığı üzerindeki risk faktörü olma ihtimali epidemiyolojik çalışmaların yanısıra deneysel çalışmalarla da araştırılmış, Pang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada insan ve tavşan aterosklerotik aortalarında ferritin gen ekspresyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15).

Aterosklerotik lezyonun gelişimi endotel hasarı, monosit ve T lenfositlerin aktivasyonu ve infiltrasyonu, subendotelyal bölgede monositlerin makrofajlara diferansiyasyonu sonucu gerçekleşir (13). Bunu, makrofaj ve düz kas hücrelerinin lipid damlacıklarının birikmesi ile köpük hücrelerine dönüşümleri ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunun neden olduğu intima kalınlaşması izler. Vasküler endotel hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin aktivasyonu, plak formasyonunun başlaması ve aterosklerotik lezyonun progresyonu için gerekli olup, kemoatraktan faktörler, sitokinler ve adezyon moleküllerinin bu süreçte rol oynadığı gösterilmiştir (13).

Aterosklerotik lezyonun başlangıç aşamasına görülen köpük hücreleri kolesterol esterlerinin makrofaj ve düz kas hücrelerine hiperlipidemik bir ortamda birikmesi ile oluşur. Kolesterol, kaynağını içine LDL'yi de alan plazma lipoproteinlerinden alır. Plazmadaki LDL'nin temizlenmesi karaciğerde yer alan LDL reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir (13). Ancak alternatif bir başka LDL yolağının varlığı, homozigot familyal hiperkolesterolemideki fonksiyonel LDL reseptörlerinin yokluğunda bile makrofaj kökenli köpük hücrelerinin oluşabilmesi gibi örneklerin varlığı nedeniyle kuvvet kazanmıştır (13). Alternatif LDL yolağının bir başka göstergesi, normal monosit ve doku makrofajlarının kültür ortamında yüksek miktarlarda LDL'ye maruz bırakılmalarına rağmen köpük hücrelerine dönüşmemeleridir (13).

LDL'nin modifiye formu ilk olarak Goldstein ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (49). Bu araştırmacılar, monosit ve makrofajlar tarafından LDL'nin kimyasal asetillenmiş formunun nativ formuna göre daha hızlı alındığını ve bunun LDL reseptöründen farklı olan asetil LDL reseptörü aracılığı ile gerçekleştirildiğini göstermişlerdir. Sadece monosit, makrofaj, endotel hücreleri, Kupfer hücreleri ve sinoziodial hücrelerde bulunan asetil LDL reseptörü, nativ LDL'yi tanımamaktadır (13).

Heinecke (50) ve Morel (51) tarafından yapılan çalışmalarda monosit, makrofaj ve düz kas hücreleri gibi damar duvarının üç tip hücresinin de LDL modifikasyonunu etkileyebileceği, LDL'yi asetil LDL reseptörü tarafından algılanabilecek forma dönüştürebilecekleri gösterilmiştir. Hücrelerin LDL ile inkübasyon döneminde gerçekleşen ve metabolizmanın değişimine neden olan ilk olay LDL lipidlerinde yer alan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonudur. Bu oksidatif modifikasyon ortamda demir ve bakır iyonlarının bulunmasına bağlıdır ve reaksiyon metal şelatörlerinin varlığında inhibe olmaktadır (13).

Demirle indüklenen lipid peroksidasyonunun deneysel ve biyolojik kökenine bakıldığında aktif ferröz demirin (Fe^{+2}) metalle katalizlenen Fenton reaksiyonlarının güçlü katalizörü olduğu görülmektedir. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinden hidroksil radikali oldukça toksik olup LDL peroksidasyonunda rol oynamaktadır. Bu oksidatif modifikasyon, LDL serumdan uzak bir ortamda yüksek konsantrasyonda demir ya da bakır iyonuna maruz bırakıldığında gözlenebilmektedir (13). Ortama plazma ilavesi bu oksidasyonu inhibe etmekte, in vivo şartlarda bu olayın doğal antioksidanların az olduğu ekstravasküler aralıklarda gerçekleşebileceği görüşünü kuvvetlendirmektedir.

LDL oksidasyonunun primer olarak arter duvarında subintimal bölgede gerçekleştiği görüşü iki nedenden dolayı kuvvetle muhtemel görünmektedir. Bunlardan birincisi okside LDL'nin plazmada oluşumunun karaciğerdeki kuppfer hücreleri tarafından algılanması ve dolaşımdan hızla temizlenmesidir. Diğeri; hemin depositleri, proteoglikanlarla kompleks yapmış demir bileşikleri ve dolaşımdan çekilmiş makrofajların lizozomal ekzositozunun neden olduğu demir gibi demir kaynaklarından zengin olan subintimal bölgenin, antioksidan mekanizmalardan yoksun oluşudur (13).

Okside LDL, damar endoteline direkt toksik etkilerde bulunarak damar devamlılığını bozmakta, dolaşımdaki diğer monositleri damar duvarına çekecek kemotaktik etkilerinden dolayı da aterosklerotik lezyonunun progresyonuna katkıda bulunmaktadır.

Okside LDL'nin asetil LDL reseptörü tarafından algılanması, reaksiyonun demir ve bakır iyonlarına bağlı olması ve metal şelatörlerinin varlığında inhibe olması, demir ve ateroskleroz dolayısıyla demir ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin mümkün olabileceğini görüşünü desteklemektedir. Ancak sonuçların in vitro datalara dayanması, bu deneysel tabanlı hipotezin in vivo ortamlarda olabirirliğinin tartışıldığı bir sürecin başlamasına neden olmuştur.

LDL oksidasyonunun in vivo şartlarda incelendiği bir çalışma Araujo ve arkadaşları tarafından planlanmıştır (16). Bu çalışmada 26 tavşan demir yükü ve kolesterol düzeylerine göre 4 gruba ayrılmıştır. Demir yükünün intramuskuler demir dekstran enjeksiyonu, hiperkolesteroleminin diyetin %0.5 oranında kolesterolle zenginleştirilmesi ile sağlandığı bu çalışmada gruplar, demir yükü ve hiperkolesteroleminin beraber, tek başına ya da hiç geliştirilmemesine göre oluşturulmuştur. Torasik ve abdominal aortaların makroskopik dokümantasyonunda, hiperkolesterolemi ve demir yükünün birlikte ve hiperkolesteroleminin tek başına olduğu grupta aterosklerotik lezyonlara rastlanmıştır. Bu lezyonların hiperkolesterolemik ve demir yükü fazla olan grupta inen aortanın %18'ini, sadece hiperkolesterolemik olan grupta ise %5.7'sini oluşturduğu görülmüştür. Arter duvarlarının ultrastrüktürel incelemesinde hiperkolesterolemik ve demir yükü fazla olan grup ile sadece demir yükü fazla olan grupta demir depositleri izlenmiş, demirin hiperkolesterolemik tavşanlarda aterosklerotik lezyonun oluşumunu arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Salonen ve arkadaşları (52), karotid arter aterosklerozunda okside LDL'nin bir epitopu olan malondialdehit (MDA) lizin otoantikorlarının seyrini araştırmıştır. Yazarlar karotid arter aterosklerozu olup intima-media kalınlıkları artan hastalarda otoantikor titrelerinin aterosklerozda progresyon göstermeyen hastalarla karşılaştırıldığında bazal seviyeye göre

artış gösterdiği bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca titre artışıyla antioksidan savunma mekanizmalarından selenyum pozitifliği arasında negatif, yüksek serum bakır seviyeleri ile ise pozitif yönde korelasyon rapor edilmiştir.

Kiechl ve arkadaşları tarafından serum ferritin seviyeleri ve karotid aterosklerozunun progresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır (53). Bu çalışmada 826 hasta 5 yıl boyunca prospektif olarak takip edilmiş karotid arterdeki aterosklerotik lezyonların ekojenitesi ve lümen içine protrizyonu ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Ferritin düzeyindeki yükselmelerin aterosklerotik lezyonun progresyonunu indüklediği, serum ferritin ve LDL-kolesterol düzeylerinin sinerjistik bir şekilde kardiyovasküler ölüm ve fatal olmayan kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Tuomainen ve arkadaşları (54), herediter hemokromatozda var olan Cys282Tyr mutasyonu açısından taşıyıcı olan bireylerde akut miyokard infarktüsü riskini araştırmıştır. 1150 erkek hastadan bu mutasyon açısından 1'i homozigot 76'sı heterozigot 77 kişi taşıyıcı saptanmış ve bunların %10.4'ü akut miyokard infarktüsü geçirmiştir. Taşıyıcı olmayan 1073 hastada bu oran %5.6 olarak hesaplanmış ve herediter hemokromatoz gen taşıyıcılığının akut miyokard infarktüsü açısından taşımayanlara göre 2 kat risk getirdiği bildirilmiştir.

Demir hipotezini destekleyen bu çalışmaların yanısıra literatürde serum demiri ve ateroskleroz gelişimi arasında her hangi bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Dabbagh ve arkadaşları (55), demir yüklemesi ve flebotomi ile demir yükünün azaltıldığı 28 tavşanı 9 hafta boyunca takip etmişlerdir. Bütün tavşanların %1 kolesterolle zenginleştirilmiş diyetle beslendiği 9 haftalık çalışmanın sonunda arkus aorta ve torasik aorta patolojik olarak incelenmiştir. Demir yüklenmesinin aterosklerotik lezyonu azalttığı, demir depleksiyonunu ise ateroskleroz üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada demir ve ateroskleroz ilişkisinin, hiperkolesteroleminin şiddetli yada orta derecede olması ile ilgili olabileceği öne sürülmüş; Araujo ve arkadaşlarının sonuçları ile kendi sonuçları arasındaki fark, şiddetli hiperkolesteroleminin antioksidanların terapötik etkilerini artırıcı etkisine bağlanmıştır.

Solymoss ve arkadaşları (56), koroner anjiyografi yapılan 225 erkek ve 74 bayan hastayı anjiyografik lezyonların varlığı ve şiddetine göre gruplandırmış, serum ferritin düzeyleri ile anjiyografik bulguları karşılaştırmıştır. Erkek ve bayanlar arasında koroner arterlerde \geq %50 lezyon saptanan ve koroner arterleri normal olan, miyokard infarktüsü öyküsü olan ve olmayan hastalarda ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Benzer bir çalışma Manfroi ve arkadaşları (57) tarafından planlanmış 307 hastanın koroner anjiyografi ve serum ferritin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaş, erkek cinsiyet, sigara, kolesterol ve ferritin koroner arter hasatlığı gelişimi ile ilişkili bulunmuş ancak çok değişkenli model analizinde ferritinin bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür. Frey ve arkadaşları (58), 298 erkek hastanın klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak incelemiş, miyokard infarktüsü geçiren 32 hasta ile geçirmeyen hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamamıştır. Liao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (59), 4237 hasta 13 yıl boyunca prospektif olarak takip edilmiş akut miyokard infarktüsü ya da koroner arter hastalığının sistolik kan basıncı, kolesterol, sigara, eğitim ve serum demiri ile olan ilişkisi araştırılmış; serum demir ve transferrin saturasyonunun her iki cinsiyette de koroner arter hastalığı ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Miyokard perfüzyonunun talasemi majör hastalarında araştırıldığı tek çalışma Küçük ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (60). Bu çalışmada 21 talasemi majör hastasına stres ve rest talyum miyokard perfüzyon sintigrafisi, ekokardiyografi ve istirahat radyonüklid ventrikülografi yapılmıştır. Ferritin düzeyinin tüm hastalarda normal olduğu çalışmada 3 hastada iskemik bulgulara rastlanmıştır. Kronik anemik süreçte doku hipoksisine ikincil periferik damar direncinin düşmesinin ancak buna rağmen venöz dönüş ve kardiyak atımın artmasının tartışıldığı çalışmada iskemi, bu hemodinamik cevabın egzersizde miyokardiyal oksijen ihtiyacını karşılayabilecek kadar artamamasına bağlanmıştır. Anterolateral, inferolateral ve anteroseptal bölgelerde iskemi saptanan hastalara koroner anjiyografi yapılmamıştır.

Aessopos ve arkadaşları (61), “sickle” beta talasemide miyokardiyal iskemi mekanizmasını araştırmış ve bu amaçla 30 “sickle” beta talasemi hastasına gated miyokard perfüzyon sintigrafisi yapmıştır. 8 hastada stres çalışmasında perfüzyon defekti saptamış, 7’inde istirahat çalışmasında iskemik bulgulara rastlanmıştır. 8 hastanın koroner anjiyografisi normal olarak bulunmuş ve iskemi, egzersizin ağrılı krizleri tetikleyebilme etkisine bağlanmıştır.

Bizim çalışmamızda 42 hastanın 1’inde inferior duvarda sabit perfüzyon defekti saptanmıştır. Miyokard infarktüsü öyküsü olmayan bu hastanın elektrokardiyografisinde birinci derece atriyoventriküler blok, V4-V5’te T negatifliği bulunmaktadır. Efor esnasında EKG bulgularında değişiklik izlenmeyen hasta çalışmamızdan 3 ay sonra göğüs ağrısı nedeniyle hospitalize edilmiş ancak koroner anjiyografi yapılmamıştır. Kalp yetmezliği bulguları

açısından asemptomatik olan hastanın gated çalışmasında inferior duvarda şiddetli hipokinezi ve inferior-inferolateral bölgede kalınlaşmada orta derecede azalma izlenmiştir.

Non iskemik kardiyomiyopatide, ciddi olarak dilatasyona uğrayan sol ventrikül kavitesinde sırt üstü yapılan çalışmada inferior duvarda atenüasyona bağlı sabit perfüzyon defektlerine rastlanabileceği rapor edilmiştir (43). Bizim hastamızda inferior duvardaki perfüzyon kaybının yüzüstü çalışmada da değişmemiş olması, aynı bölgede kalınlaşma ve duvar hareket bozukluğunun olması hiberne bir dokunun varlığını düşündürmüştür. Elektrokardiyografide Q dalgasının yokluğu nonQ miyokard infarktüsü seçeneğini akla getirmiş ancak koroner anjiyografi yapılmamış olması nedeniyle koroner arter hastalığı tanısı konulamamıştır. Literatürde Friedlander ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir vaka sunumunda 48 yaşında bir talasemi majör hastasında miyokard infarktüsü bildirilmiştir (62). Inferior myokard infarktüsü geçiren hastanın ekokardiyografisinde inferobasal hipokinezi izlenmiştir. Koroner anjiyografisi normal olan hastada trombüs ya da vazospazm etyolojide araştırılmış, splenektomiye ikincil trombositoz ve kalp yetmezliğinin emboliye zemin hazırlaması trombotik eğilim açısından tartışılmıştır.

Çalışmamızda toplam 42 hastanın 41'inde miyokard perfüzyon sintigrafisi bulguları normal olarak bulunmuştur. Myokard perfüzyon sintigrafisinin koroner arter hastalığının tesbitindeki duyarlılığı %90 olarak bildirilmektedir (33). Azzarelli ve arkadaşları (63) tarafından yapılan bir çalışmada Tetrofosmin miyokard pefüzyon sintigrafisinin doğruluğu araştırılmış ve bu amaçla 235 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Sintigrafinin koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığı çalışmada sintigrafinin duyarlılığı %95, doğruluğu %93 olarak rapor edilmiştir.

Hastalarımızın %47.6'sında ferritinin 2000 ng/mL'in üzerinde olduğu ve bu grupta en yüksek ferritin değerinin 7000 ng/mL olduğu görülmüştür. Bu hasta çalışmamızdan 1 yıl sonra konjestif kalp yetmezliği bulguları nedeniyle hospitalize edilmiş, ekokardiyografide saptanan sistolik fonksiyon bozukluğuna plevral ve perikardiyal efüzyonun eklendiği dikkati çekmiştir.

Kiechl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (54), bizim çalışmamızdan daha düşük ferritin düzeylerinde karotid aterosklerozunda progresyon bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada ateroskleroz gelişiminde demir, LDL- kolesterol yüksekliğinin birlikte olması gerektiği tartışılmıştır. Dabbagh ve arkadaşları (56), demirin aterosklerozun gelişiminde etkili olduğu öne sürülen çalışmalarda depo demiri olarak alınan parametrelerden ferritinin akut faz reaktanı olarak karaciğer ya da neoplastik hastalarda da artabileceği bu nedenle her zaman vücudun demir depolarını yansıtmayabileceği belirtilmiştir. Talasemi majör hastalarında

vücut depo demirinin kesin göstergesinin karaciğerde kuru demir ağırlığının ölçümü olmakla beraber, çalışmamızda ve talasemi majörde kardiyak toksisitenin araştırıldığı diğer çalışmalarda depo demirinin göstergesi olarak ferritin alınmıştır (7,8,35,37). Çalışmamızda miyokard perfüzyon sintigrafisi bulgularının normal oluşu, talasemi majör hastalarında koroner arter hastalığının gelişmediği, serum lipidlerinin bakılan 21 hastada normal sınırlarda olması nedeniyle koroner ateroskleroz gelişiminde demir depoları ve LDL-kolesteol sinerjistik ilişkisinin gerekli olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda 10 hastada duvar hareket bozukluğu saptanmıştır. Bu hastaların 5'inde global, 4'üde septal ve 1'inde inferior duvarda duvar hareket bozukluğu mevcut olup bütün hastalar konjestif kalp yetmezliği açısından asemptomatiktir. Talasemi majörde miyokardial demir deposizyonunun heterojenite göstermesi (7), kontraktıl disfonksiyonun da bölgesel olarak etkilenebileceği düşüncesini uyandırmaktadır. Lattanzi ve arkadaşları 38 talasemi hastasında akustik kantitaif ultrasonografi ile miyokardial demir birikimini araştırmıştır. Kısalma fraksiyonları talasemi hastalarında değişkenlik göstermezken 10 hastada miyokardial reflektivitenin arttığı bildirilmiştir. Bu 10 hastanın 3'ünde septumda, 1'inde posterior duvarda ve 6'sında septum ve posterior duvarda ekokardiyografik reflektivitede artma izlenmiştir. Talasemi majör hastalarında miyokardın akustik parametrelerinde fibrozis, demir deposizyonu ve hipertrofiye bağlı olarak değişiklik olabileceği ve artmış reflektivitenin kollajene bağlı olduğu bildirilmiş, miyokardiyal doku karakterizasyonunun kardiyak hasar klinik bulgu vermeden bölgesel olarak belirlenebileceği belirtilmiştir (64).

Vogel ve arkadaşları (44), 52 talasemi majör hastasında dopler ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmıştır. Hastaların %96'sında manyetik rezonans görüntüleme ile ejeksiyon fraksiyonları %60'ın üzerinde hesaplanmıştır. Doku dopler ekokardiyografi tekniği ile hastaların 33'ünde bölgesel duvar hareket bozukluğu saptanmış ve bunların 29'u septumda izlenmiştir. Yazarlar hastalığın erken evrelerinde demirin septumda daha belirgin, ilerleyen evrelerde ise global olarak depolandığı sonucunu çıkarmışlardır. Bizim çalışmamızda da bölgesel duvar hareket bozukluğunun septumda daha sık izlenmesi, izole anterior ve lateral duvarlarda duvar hareket bozukluğunun saptanmaması literatürle benzerlik göstermektedir. Septumda hipokinezi saptanan 4 hastanın 3'ünde (%75) egzersiz ejeksiyon fraksiyonununun %50'nin üzerinde olduğu ve global fonksiyonların korunduğu dikkati çekmiştir. Inferior duvarda ciddi hipokinezi saptanan hastanın egzersiz ejeksiyon fraksiyonununun %41 oluşu, inferior duvarın sol ventrikül kontraksiyonunda ve global

fonksiyonlara septuma göre daha fazla katkısının olması ve buna bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda global hipokinezi saptanan 5 hastanın 4'ünde (%80) egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında hesaplanmıştır. Global hipokinetik grupta vizüel değerlendirmenin kantitatif değerlendirmeyle büyük oranda korele olduğu, global minimal hipokinetik olarak değerlendirilip egzersiz ejeksiyon fraksiyonu %54 hesaplanan hastada ise istirahat ejeksiyon fraksiyonunun egzersiz ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir.

Sol ventrikülün egzersize verdiği yanıtın ejeksiyon fraksiyonuna yansımaları sağlıklı genç ve erişkin bireylerde yapılan çalışmalarla araştırılmıştır (65). Ramahi ve arkadaşları (66) non iskemik dilate kardiyomyopatiye dobutamin infüzyonunun ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda izlenen artışın prognozistik değerini araştırmıştır. Bu amaçla ejeksiyon fraksiyonu <%30 olan 62 hastayı istirahat ve dobutamin infüzyonu ardından radyonüklid ventrikülografi ile incelemişlerdir. 1,2 ve 3 yıllık sağ kalım oranları dobutamin infüzyonunda ejeksiyon fraksiyonu \geq %8 artan hastalarda <%8 artış gösteren hastalara göre daha fazla bulunmuştur. Dobutamine verilen cevabın daha fazla olmasının fonksiyonel kapasitenin daha iyi olduğunun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir.

Scapinaro ve arkadaşları (35), 25 talasemi majör hastasında egzersiz ve istirahat radyonüklid ventrikülografi yöntemi ile kardiyak toksisiteyi araştırmıştır. Yapılan transfüzyon sayısına göre hastalar iki gruba ayrılmış birinci grup transfüzyon sayısı <200 olan hastalar, ikinci grup ise transfüzyon sayısı \geq 200 olan hastalardan oluşturulmuştur. Birinci grupta egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubundan farklılık göstermezken ikinci grupta istirahatte daha belirgin olarak egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonlarında kontrol grubuna göre farklılık saptanmıştır. Toplam transfüzyon sayısı 200'ün üstünde olan hastalarda egzersiz-istirahat ejeksiyon fraksiyonu farkı 200'ün altında transfüzyon yapılan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Egzersiz ejeksiyon fraksiyonundaki azalmanın toplam transfüzyon sayısı ile korele olduğu ve kardiyak tutulumun erken tanısında klinik değerinin istirahat ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda toplam transfüzyon sayısı 200'ün üstünde ve altında olan hastalarda egzersiz ejeksiyon fraksiyonununun istirahate göre değişimindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu, klinik takip bulgularının sistolik disfonksiyonu öngörmede yetersiz olduklarını düşündürmüştür.

Çalışmamızda duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastanın 2'sinde istirahat ejeksiyon fraksiyonu egzersiz ejeksiyon fraksiyonundan fazla, 1 hastada egzersiz ve istirahat ejeksiyon

fraksiyonunu eşit, 7'sinde ise egzersiz ejeksiyon fraksiyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Egzersiz gated miyokard perfüzyon sintigrafisinde egzersiz anında yapılan enjeksiyon çekim sırasındaki ejeksiyon fraksiyonunu yansıtmaktadır (67). Egzersiz görüntülemeyen elde edilen ejeksiyon fraksiyonunun stres sonrası olması ile birlikte aslında istirahat ejeksiyon fraksiyonunu yansıtmaması nedeniyle fonksiyonel rezervin gösterilebilmesi açısından radyonüklid ventrikülografi kadar değerli olmadığı, ancak istirahat ejeksiyon fraksiyonunun 2 hastada egzersiz ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek olmasının sistolik disfonksiyon açısından anlamlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastanın 5'inde ekokardiyografide sistolik disfonksiyon tanımlanmıştır. 1,4, 19 ve 20 no'lu hastalarda egzersiz ejeksiyon fraksiyonu ve ekokardiyografik olarak hesaplanan ejeksiyon fraksiyonundan düşük bulunmuştur. Bu hastalardan 1 ve 19 no'lu hastalarda ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon tanımlanmış, sintigrafik olarak 1 no'lu hastada istirahat ejeksiyon fraksiyonunun daha yüksek olduğu görülmüş, 19 nolu hastada ise izole septal bölgede orta derecede hipokinezi izlenmiştir. Bu iki bulgu, talasemide ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon tanımlandığı ancak sistolik fonksiyonların normal olduğu hastalarda hem istirahat ejeksiyon fraksiyonunun egzersiz ejeksiyon fraksiyonundan daha yüksek oluşunun, hem de septal bölgede duvar hareket bozukluğunun izlenebilmesinin kardiyak tutulumun erken dönemlerindeki fonksiyonel değişikliklerin sintigrafik olarak saptanabileceği düşüncesini uyandırmıştır. Ekokardiyografik bulguları normal olup sintigrafik olarak global minimal hipokinezi saptanan 20 no'lu hastada da istirahat ejeksiyon fraksiyonunun egzersiz ejeksiyon fraksiyonunda yüksek olduğu görülmüştür.

Gated çalışmada duvar hareket bozukluğu saptanan 10 hastanın genelinde sintigrafik olarak hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu ile ekokardiyografik ejeksiyon fraksiyonunun tam olarak aynı olmaması ise gated çalışmada çekimin iki "R" dalgası arasının 8 aralığa bölünerek ayarlanmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda 16 aralıklı gated çalışmaların radyonüklid ventrikülografi (42) ile olan korelasyonunun daha yüksek olduğu, 8 aralıklı çalışmada sistol sonu hacim daha yüksek olduğundan ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük hesaplanabileceği bildirilmiştir (23). Ayrıca 1 ve 19 no'lu hastalarda ekokardiyografi ve sintigrafi arasında 11 ay bulunmasının da farklılığın bir nedeni olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda duvar hareket bozukluğu saptanan hastalarla duvar hareketleri normal olan hastalar yaş, karaciğer fonksiyon testleri, toplam transfüzyon sayısı ve ferritin değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ferritin değeri 2000 ng/mL'in üzerinde olan hastalarla 2000 ng/mL'in altında olan hastalar ejeksiyon fraksiyonu, ve egzersiz ve istirahat ejeksiyon fraksiyonu arasındaki fark açısından karşılaştırıldığında da yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar hastaların sadece klinik ve labarotuvuar bulguları ile takibinin kardiyak disfonksiyonu öngörmeye yetersiz olduğunu, bu hastalarda en sık kullanılan ve depo demirinin göstergesi kabul edilen ferritin ile kardiyak disfonksiyonunun ilişkisiz olduğunu göstermiştir. Duvar hareket bozukluğu olan ve olmayan hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında duvar hareketleri patolojik olan grupta hastaların %90'nın erkek, normal olan grupta ise %40'nın erkek olduğu görülmüş ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0098). Bu fark literatürde tartışılan ve bayanlarda menstürel demir kaybının kardiyak fonksiyonlar üzerindeki olası olumlu etkisini akla getirmiştir. Ancak talasemi majörde demir depozisyonunun endokrin bezlerde de gözlenebilmesi ve bu nedenle adet düzensizliklerinin sıklığı cinsiyet farkının bu koruyucu etkisini tartışılır kılmıştır. Çalışmamızda adet gören 8 hastanın tamamında, adet görmeyen 12 hastanın 11'inde duvar hareketleri normaldir. Bu nedenle cinsiyetin kardiyak disfonksiyon gelişimi üzerindeki koruyucu etkisinin belirgin olmadığı düşünülmüştür.

Talasemi majörde kardiyak disfonksiyon ve genetik arasındaki ilişki Kremastinos ve arkadaşları tarafından tartışılmaktadır (68). Bu araştırmacılar HLA DRB1 1401 alel sıklığının kalp yetmezliği gelişimi açısından koruyucu olabileceğini, HLA DQ A1 0501 alel frekansının ise kalp yetmezliğine zemin hazırlayabileceğini öne sürmüşlerdir. İmmünolojik profilin kalp yetmezliği gelişen ve gelişmeyen hastalarda farklı olmasının genetik olarak tanımlanmış immün mekanizmaların kalp yetmezliği patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Literatürde bu konuda yapılmış başka çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda duvar hareket bozukluğu olan hastalarda HLA DQA1 0505 alel frekansı fazla bulunurken, duvar hareketleri normal olan grupta HLA DRB1 alel sıklıklarında anlamlı bir fazlalığa rastlanmamıştır.

Tekrarlayan transfüzyonların antijenik uyarıyı tetiklemeleri, talasemi majörde kardiyak toksistenin bir diğer nedeni olarak araştırılan miyokarditin otoimmün reaksiyonu başlatması ve bunun HLA molekülleri aracılığı ile gerçekleşmesi, sekonder bir hemokromatoz olan talasemi majörde kardiyak toksistenin tek nedeninin demir olmayabileceği düşüncesini

uyandırmaktadır. Ancak bu konuda yapılmış başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle duvar hareketleri normal olan grupta bir sonuca ulaşamamıştır. Duvar hareket bozukluğu olan hastalarda saptanan HLA DQA1 0505 alel sıklığının fazlalığının anlamının daha fazla hasta sayısı ve kontrol grupları ile planlanan çalışmalarda araştırılması daha faydalı olacaktır.



SONUÇLAR

1. Hastaların hiçbirinde miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemik bulgulara rastlanmaması, bir hastada egzersiz ve istirahat miyokard perfüzyon sintigrafisinde sabit perfüzyon kaybı izlenmesi ve LDL ve kolesterol düzeylerinin bakılan hastalarda normal olması, talasemi majörde koroner arter hastalığı gelişimi için ferritin ve LDL birlikteliğinin gerekliliğini düşündürdü.

2. Gated çalışmada duvar hareket bozukluğu izlenen hastalarda ekokardiyografi ile sintigrafi sonuçları sistolik disfonksiyon açısından büyük oranda korele idi. Ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon tanımlanan hastalarda sintigrafik çalışmada global ve bölgesel hipokinezinin izlenebilmesinden dolayı erken sistolik disfonksiyonun tanımlanmasında sintigrafinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

3. Ferritin değerleri 2000 ng/mL'nin üzerinde olan hastalarla ferritin 2000 ng/mL'nin altında olan hastalarda duvar hareket bozukluğunun gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasından dolayı kardiyak disfonksiyonun öngörülmesinde laboratuvar bulgularının yetersiz olduğu sonucuna varıldı.

4. Bütün sonuçlar ışığında gated miyokard perfüzyon sintigrafisinin talasemi majörlü hastalarda duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği, iskemik/noniskemik kardiyomiyopati ayırımının yapılmasında uygun bir test olabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1. Bunn H.Franklin .Pathophysiology of the anemias. “Harrison’s Principle of Internal Medicine” (Ed Wilson J.D, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK)’da, Cilt 2, McGraw-Hill, New York, 1991, s. 1514-1518.**
- 2. Lukens JN. The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. “Wintrobe’s Clinical Hematology” (Ed Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN)’da, Cilt 1, Lea&Febiger, Philadelphia, 1993, s.1405-1435.**
- 3. Weatherall DJ. The Thalassemias. “ Hematology” (Ed Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA)’da, McGraw-Hill, 1991, s.510-539.**
- 4. Aslan D. Talasemik Hasta İzlemi. Katkı Pediatri Dergisi. 1999; 20(5): 671-682.**
- 5. Olivieri NF. The β -Thalassemias. N Engl J Med. 1999; 341(2):99-109.**
- 6. Bartfay WJ. Selenium Status and the Pathogenesis of Iron-overload Cardiomyopathies: Cause or Consequence? Queen’s Health Sciences Journal; 6(2): 40-46.**
- 7. Barosi G, Arbustini E, Gavazzi A ve ark. Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on iron overloaded patients. Eur J Haematol 1989;42:382-388.**
- 8. Leon MB, Borer JS, Bacharach SL ve ark. Detection of early cardiac dysfunction in patients with severe beta-thalassemia and chronic iron overload. N Eng J Med 1979; 301(21):1143-1148.**
- 9. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP ve ark. Heart failure in beta thalassemia: A 5 year follow up study. Am J Med 2001;111:349-353.**
- 10. Lutton SR, Ratliff NB, Young JB. Cardiomyopathy and myocardial failure. “Textbook of Cardiovascular Medicine” (Ed Topol EJ)’de Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002, s.1819-1837.**

11. Valk B, Marx JJM. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1542-1546.
12. Link G, Saada A, Pinson A ve ark. Mitochondrial respiratory enzymes are a major target of iron toxicity in rat heart cells. *J Lab Clin Med* 1998;131:466-474.
13. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE ve ark. Beyond cholesterol. *N Eng J Med* 1989;320:915-924.
14. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:2805-2809.
15. Pang JH, Jiang MJ, Chen YL ve ark. Increased ferritin gene expression in atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1996;97:2204-2212.
16. Araujo JA, Romano EL, Brito BE ve ark. Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15: 1172-1180.
17. Matthews AJ, Vercellotti GM, Menchaca HJ ve ark. Iron and atherosclerosis: inhibition by the iron chelator. *J Surg Res* 1997;73: 35-40.
18. Kimball TR, Meyer RA. Echocardiography.”Moss and Adam’s Heart Disease in Infants, children, and Adolescents” (Ed Allen HD, Gutgesel HP, Clark WB, Driscoll DJ)’de Cilt 1, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001, s.204-233.
19. Murphy PB, Port SC. Radionuclide Evaluation of Left Ventricular Function. “Diagnostic Nuclear Medicine” (Ed Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJ, Gottschalk A)’de Lippincot Williams&Wilkins, Philadelphia, 2003, s.239-271.
20. Wackers FJ. Myocardial Perfusion Imaging. “Diagnostic Nuclear Medicine” (Ed Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJ, Gottschalk A)’de Lippincot Williams&Wilkins, Philadelphia, 2003, s.272-317.

- 21.** Germano G, Berman DS. Quantitative gated perfusion SPECT. "Clinical Gated Cardiac SPECT" (Ed Germano G, Berman DS)'de Futura Publishing Company, New York, 1999, s.115-146.
- 22.** Germano G, Kavanagh PB, Kavanagh JT ve ark. Repeatability of automatic left ventricular cavity volume measurements from myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 1998;5:477-483.
- 23.** Cwajg E, Cwajg J, He ZX ve ark. Gated myocardial perfusion tomography for the assessment of left ventricular function and volumes: Comparison with echocardiography. J Nucl Med 1999;40:1857-1865.
- 24.** Williams KA. Clinical Applications of Myocardial Perfusion Imaging "Nuclear Medicine" (Ed Henkin RE, Dillehay GL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM)'de Mosby, Missouri, 1996, s.696-733.
- 25.** Prvulovich L. Radiopharmaceuticals for the study of the heart. "Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment" (Ed Ell PJ, Gambhir SS)'de Cilt 2, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2004, s.1015-1022.
- 26.** Pennel JP, Rahman SL. Cardiac Stress. "Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment" (Ed Ell PJ, Gambhir SS)'de Cilt 2, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2004, s.1093-1107.
- 27.** Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP ve ark. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", McGraw-Hill, New York, 1996, s.1341-1359.
- 28.** Rossen JD, Simonetti I, Marans ML ve ark. Coronary dilatation with standard dose dipyridamole combined with handgrip. Circulation 1989;79:566-572.

- 29.** Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", McGraw-Hill, New York, 1996, s.199-248.
- 30.** Dakik HA, Vempathy H, Verani MS. Tolerance, hemodynamic changes and safety of dobutamine stress perfusion imaging. J Nucl Cardiol 1996; 3:410-414.
- 31.** Verani MS. Dobutamine myocardial perfusion imaging. J Nucl Med. 1994;35: 737-739.
- 32.** Elhendy A, Bax JJ, Poldermans D. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. J Nucl Med. 2002;43:1634-1644.
- 33.** Berman DS, Germano G. Clinical applications of nuclear cardiology. "Clinical Gated Cardiac SPECT" (Ed Germano G, Berman DS)'de Futura Publishing Company, New York, 1999, s.1-72.
- 34.** Berman S, Germano G. An approach to the interpretation and reporting of gated myocardial perfusion SPECT. . "Clinical Gated Cardiac SPECT" (Ed Germano G, Berman DS)'de Futura Publishing Company, New York, 1999, s. 147-182.
- 35.** Scapinaro F, Banci M, Vania A ve ark. Radioisotope assessment of heart damage in hypertransfused thalassaemic patients. Eur J Nucl Med 1993;20:603-608.
- 36.** Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM ve ark. Oxidative stress and antioxidant status in β -thalassemia major:Iron overload and development of lipid-soluble antioxidants. Blood 1996;88(9): 3608-3614.
- 37.** Henry WL, Nienhuis AW, Wiener M ve ark. Echocardiographic abnormalities in patients with transfusion dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. Am J Med 1978;64:547-563.
- 38.** Spirito P, Lupi G, Melevendi C ve ark. Restrictive diastolic abnormalities identified by doppler ehocardiography in patients with thalassemia major. Circulation 1990;82:88-94.

39. Ghafour AS, Gutgesell HP. Echocardiographic evaluation of ventricular function in children with congestive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979;44:1332-1338.
40. Lewis AB. Prognostic value of echocardiography in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1994;128:133-136.
41. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG ve ark. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in patients with heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21(16):1387-1396.
42. Manrique A, Koning R, Cribier A ve ark. Effect of sampling on evaluation of left ventricular ejection fraction by means of thallium-210 gated SPET: comparison of 16 and 8 interval gating with reference to equilibrium radionuclide angiography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:694-699.
43. Danias PG, Papaioannou GI, Ahlberg AW ve ark. Usefulness of electrocardiographic gated stress technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:14-19.
44. Vogel M, Anderson LJ, Holden S ve ark. Tissue doppler echocardiography in patients with thalassemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2003;24:113-119.
45. Kremastinos DT, Toutouzas GP, Vyssoulis CA ve ark. Global and segmental ventricular function in β -thalassemia. *Cardiology* 1985;72:129-139.
46. Lau KC, Li AMC, Hui PW ve ark. Left ventricular function in β thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1989;64:1046-1051.
47. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981;1:1293-1294.
48. Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H ve ark. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.

49. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK ve ark. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci.* 1979; 76:333-337.
50. Heinecke JW, Rosen H, Chait A. Iron and copper promote the modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. *J Clin Invest* 1984;74:1890-1894.
51. Morel DW, Dicorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 1984;4:357-364.
52. Salonen JT, Herttuala SY, Yamamoto R ve ark. Autoantibody oxidised and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-887.
53. Kiechl S, Willeit J, Egger G ve ark. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997;96:3300-3307.
54. Tuomainen TP, Kontula K, Nyssonen K ve ark. Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation: a prospective study in men in eastern Finland. *Circulation* 1999;100:1274-1279.
55. Dabbagh AJ, Shwery G, Keaney JF ve ark. Effect of iron overload and iron deficiency on atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit. *Arter, Throm and Vasc* 1997;17:2638-2645.
56. Solymoss BC, Marcil M, Gilfix BM ve ark. The place of ferritin among risk factors associated with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1994;5:231-235.
57. Manfroi WC, Zago AJ, Caramori PR ve ark. Does serum ferritin correlate with coronary angiography findings? *Int J Cardiol* 1999;69:149-153.
58. Frey GH, Krider DW. Serum ferritin and myocardial infarct. *W V Med J* 1994;90:13-15.

59. Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron status and coronary heart disease:negative findings from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1994;139:704-712.
60. Küçük NÖ, Aras G, Sipahi T ve ark. Evaluation of cardiac functions in patients with thalassemia major. *Ann Nucl Med* 1999;13:175-179.
61. Aessopos A, Tsironi M, Vassiliadis I ve ark. Exercise induced myocardial perfusion abnormalities in sickle β -thalassemia:Tc-99m tetrofosmin gated SPECT imaging study. *Am J Med* 2001;111:355-360.
62. Fridlender ZG, Rund D. Myocardial infarction in a patient with β -thalassemia major:first report. *Am J Hematol* 2004;75:52-55.
63. Azzarelli S, Galassi AR, Foti R ve ark. Accuracy of 99m Tc-tetrofosmin myocardial tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1999;6:183-189.
64. Lattanzi F, Belloti P, Picano E ve ark. Quantitative ultrasonic analysis of myocardium in patients with thalassemia major and iron overload. *Circulation* 1993;87:748-754.
65. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD ve ark. Cardiovascular response to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 1994;89:1648-1655.
66. Ramahi TM, Longo MD, Cadariu AR ve ark. Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with severe non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Hert J* 2001;22:849-856.
67. Hashimoto J, Kubo A, Iwasaki R ve ark. Gated single-photon emission tomography imaging protocol to evaluate myocardial stunning after exercise. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1541-1546.
68. Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M ve ark. Association of heart failure in homozygous β -thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation* 1999;100:2074-2078.