

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS UNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

BETA TALASEMİDE KARDİYAK FONKSİYONLARIN  
EKOKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe BALAT

SAMSUN - 1992

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	22
BULGULAR	28
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	61
ÖZET	63
KAYNAKLAR	65

## KISALTMALAR

T	: Talasemi
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
Fe	: Demir
EKG	: Elektrokardiyografi
IVSTD:	Interventriküler septum diyastolik kalınlığı
IVSTS:	Interventriküler septum sistolik kalınlığı
LVIDD:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVIDS:	Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVPWD:	Sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı
LVPWS:	Sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlığı
ET	: Ejeksiyon zamanı
LVEDV:	Sol ventrikül diyastol sonu volüm
LVESV:	Sol ventrikül sistol sonu volüm
SV	: Strok volüm
CO	: Kardiyak output
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FS	: Kısalma fraksiyonu
SI	: Strok indeks
CI	: Kardiyak indeks
MVCF	: Çevresel liflerin kısalma hızı
E	: Erken diyastolik akım hızı
A	: Geç diyastolik akım hızı
AYZ	: Akselerasyon yarı zamanı
DYZ	: Deselerasyon yarı zamanı
DH	: Deselerasyon hızı

Herediter bir anemi olan Akdeniz anemisi veya beta talasemi de; anormal hemoglobin sentezi nedeniyle eritrositlerin yıkım hızının artması, kronik anemiden dolayı giderek artan kan transfüzyonlarının sıklığı, bazen fazla miktarda demirli gıda veya demir prepatlarının alımı ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması sonucu serum demirinde yükselme olur (1-9). Bunu takiben başta karaciğer, dalak gibi retiküloendotelial sistem olmak üzere akciğer, kemik iliği ve adale dokusunda patolojik şekilde demir depolanır. Depolanan demir, parankimal dokuya sitotoksik etki yaparak nekroz ve skarlara neden olabilmekte, özellikle kardiyak, hepatik ve endokrin fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir (1-3,5-8,11,12). Daha çok hayatın ikinci on yılında kardiyak hipoksi ve miyokardiyal siderosize bağlı olarak perikardit, konjestif kalp yetmezliği, ritm ve ileti bozuklukları gibi kardiyak komplikasyonlar başlamakta ve erken devrede bu komplikasyonlardan dolayı ölüm görülebilmektedir (2,3,5-7,10-20).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar miyokarttaki demir depolanmasının erken yaşlarda başladığını, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun olabileceğini ve bunun noninvaziv yöntemlerle saptanabileceğini göstermiştir (10,12,19-34). Ülkemizde talasemiler konusunda bir çok çalışma mevcut olmasına rağmen çok önemli bir sorun olan kardiyak problemlerle ilgili çalışmalar ise oldukça azdır (22,35-44).

Bu nedenle çalışmamızda noninvaziv bir yöntem olan ekokardi-yografi kullanılarak beta talasemi tanısıyla izlenen hastalarda sol ventrikül boyut ve sistolik fonksiyonları, literatürdeki benzer

çalışmalardan farklı olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ve miyokardın histogram değerleri, kronik anemi ve/veya kardiyak hemosiderozisin kalp üzerindeki etkileri araştırıldı.

### GENEL BİLGİLER

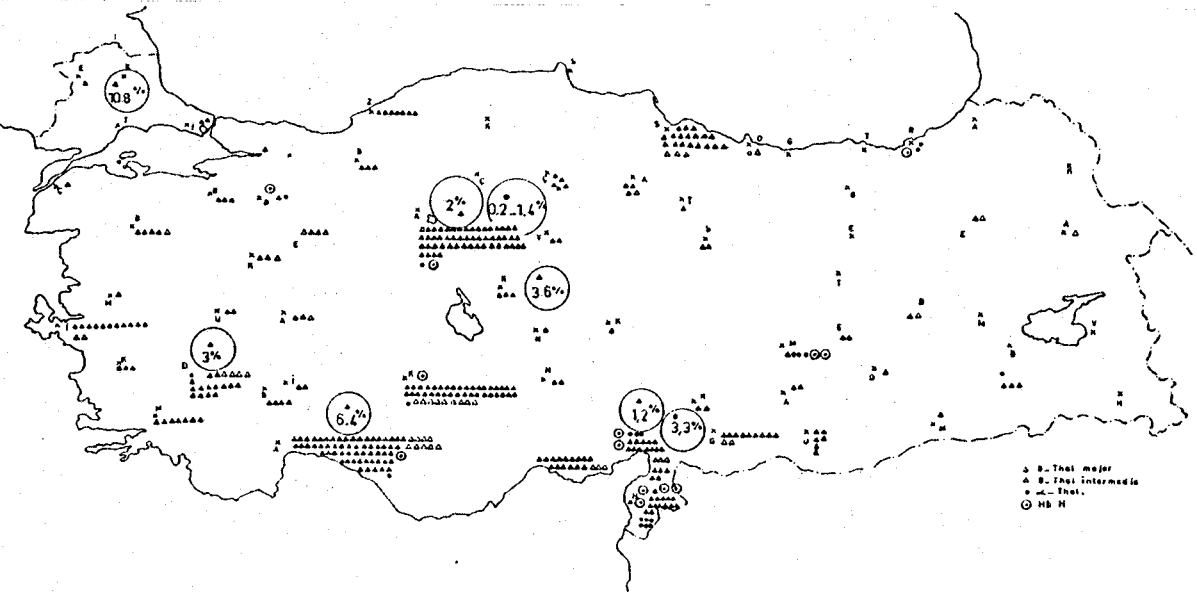
İnsan hemoglobini (HbA) alfa ve beta olmak üzere iki farklı globin çiftinden oluşan bir tetramerdir (2,5,6). Hemoglobinler arasındaki farklılık alfa zincirleriyle bağlanan diğer çiftteki farklılıktan ileri gelir. Bu globin zincirlerinden herhangi birinin yapım hızının normalden az olmasına veya olmamasına "talasemi" denir. Talasemiler globin zincirlerindeki ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ) bozukluklara göre adlandırılırlar. Örneğin alfa globin zincirinde bozukluk varsa "alfa talasemi", beta zincirinde bozukluk varsa "beta talasemi" denir (1-3,5,6).

Hastalığın şiddeti alfa ve beta globin sentezindeki bozukluğu yansıtır. Globin sentezindeki mutasyonun homozigot veya heterozigot olması ise genetik hatanın yada globin sentezindeki eksikliğin derecesini, biçimini belirler. Talasemili eritrositlerde, bu genetik bozukluğa bağlı olarak dengesiz zincir sentezi sonucu globin zincirlerinden biri göreceli olarak artar. Artan zincirler çift oluşturacak tamamlayıcı zincir bulamadıklarından patolojik intraselüler inklüzyonlar ya da gökeltiller oluşturarak hemolize yol açarlar. Inklüzyonlar hücre zarına yapışarak hücrenin şekil değiştirme yeteneğini azaltabilir ve geri dönüşümsüz zararabiyetine neden olabilirler. Ayrıca hücrenin retiküloendotelyal sistem tarafından yıkımına da yardımcı olurlar. Talasemilerin tüm fizyopatolojisi bu değişik parametrelerin etkileşimi ile ilgilidir (1-3,5,6).

Normal koşullarda erişkin bir kişide HbA :%97, HbA<sub>2</sub> :%2-3, HbF :%1 'den az olmasına karşın, alfa talasemide alfa zinciri taşıyan HbA ve HbA<sub>2</sub> yapımları bozulduğundan, alfa zinciri bulunmayan

dört beta zinciri (HbH) yada dört gama zinciri (Hb Bart's) tetramer oluşturur. O nedenle alfa talasemide HbF yada HbA<sub>2</sub> bulunmaz. Beta talasemide ise HbF yada HbA<sub>2</sub> 'de artım vardır. Çünkü yapılamayan beta zinciri yerine gama zinciri yapılarak HbF, delta zinciri yapılarak HbA<sub>2</sub> meydana gelir. (1-3,5,6).

Alfa talasemiler Çin kökenli toplumlarda yoğunur. Akdeniz veya Afrika kökenli toplumlarda veya bu ülke halkının göç ettiği yerlerde ise beta talasemi insidansı yüksektir. Beta talasemiler en sık İtalya ve Yunanistan 'da daha az ama belirgin yoğunlukta olmak üzere de Ortadoğu, Pakistan, Hindistan ve Çin 'de görülürler. Bir çok etnik grupta ise sporadik vakalar tanımlanmıştır (1-3,5,6). Ülkemizde alfa talasemi oldukça nadir olarak (%0,1)<sup>35</sup> bildirilmesine rağmen beta talasemi %2<sup>36-43</sup> gibi önemli bir oranda görülmekte, hatta bazı bölgelerde bu oran %10,8<sup>44</sup> gibi oldukça yüksek bir rakama ulaşmaktadır. Ülkemizde talasemilerin dağılımı Şekil 1 'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Türkiye 'de alfa ve beta talasemilerin dağılımı

Kaynak : Altay Ç , Gürgey A . Distribution of Hemoglobinopathies in Turkey. Türk J Pediatr 28:221, 1986

**BETA TALASEMİ****Tarihçe :**

İlk kez 1925 'te Cooley ve Lee (1), Yunan ve İtalyan göçmeni dört çocukta ağır anemi, hepatomegali, splenomegali, büyüme geriliği, kemik deformiteleriyle karakterize, frontal bölge ve maksillaları öne doğru çıkık, tipik yüz görünümüyle "Talasemik Sendromu" tanımladılar. Daha sonra bu tip hastalar için "Talasemi" veya "Akdeniz Anemisi" terimi kullanılmaya başlandı. Bu vakaların otopsi çalışmalarında hematopoetik dokuda aşırı hiperplazi ve extramedüller hematopoez görülmesi tüm kemik deformitelerinden ilikteki hiperplazinin sorumlu tutulmasına neden oldu (1,2,4,5). Bunlara ilave olarak tüm çocuklarda hemen tüm organlarda önemli derecede demir depolanması görüldü ancak bunun önemi o zaman için tam anlaşılamadı (2).

Düzenli kan transfüzyonları başlamadan önceki devrelerde bu değişimler hızla ilerliyor ve ilk bir kaç yıl içinde ölümle sonuçlanıyordu. Hastalar, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyon veya patolojik demir birikiminin doğurduğu komplikasyonlardan dolayı ölüyorlardı (1,2,4-6). Önceleri, kan transfüzyonu vermek için hastanın ağır anemiden dolayı normal fonksiyonlarını yerine getirememesi bekleniyordu. Çünkü otopsilerde organlarda fazla miktarda demir depolandığının görülmesi klinisyenleri, transfüzyonel demir alımını minimuma indirmeye zorluyordu ve hastalıktan bizzat demir sorumlu tutuluyordu (2,4-6). Sonraları, transfüzyon alan hastaların almayanlardan daha uzun yaşadığı gözlenince Hb seviyesini 8,5 gr/dl 'nin üzerinde tutacak şekilde düzenli kan - tranfüzyonlarına başlandı (46,47). Bu hastalarda



kronik anemiye bağlı yan etkiler azaldı, hemen hemen normal bir gelişim göstermeye başladılar (48,49). Ancak ilk yıllarda görülen bu klinik iyileşme geçici oldu. Düzenli kan transfüzyonları sonunda özellikle yaşamın ikinci on yılında endokrin tutulumu bağlı olarak büyüme ve gelişme gerilikleri, diabetes mellitus ve seksüel matürasyonun gecikmesi gibi demir yüklenme bulguları belirginleşti (46,49). ölümlerin çoğu ise kardiyak aritmi veya tedaviye dirençli konjestif kalp yetmezliğinden olmaya başladı (46,49).

### BETA TALAMESİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Beta talasemi beta globin sentezinin yetersiz olması ( $B^+$ ) veya hiç olmamasından ( $B^0$ ) kaynaklanmaktadır. Ağır beta talasemi 1960'ların ortalarına doğru globin biyosenteziyle gösterilebilmiştir (50,51).

Genetik bozukluk sonucu beta globin sentezi yapılamayınca alfa globin artmakta ve patolojik olarak eritroid hücrelerde alfa globin inklüzyonları şeklinde birikmektedir. Inklüzyonların sıklığı, beta globin sentez bozukluğunun derecesiyle ilgilidir. Eritroid hücrelerde biriken bu inklüzyonlar ağır inefektif eritropoezin temelini oluştururlar (5,6,52). Intranükleer inklüzyonlar şeklinde biriken alfa globin, hücre bölünmesini G<sub>1</sub> devresinde durdurur (52). Intrasitoplazmik inklüzyonlar ise iç iyonik dengeyi etkileyerek hücre membranına zarar verir, eritroid hücrenin intramedüller ölümüne sebep olurlar (53,54). Ayrıca bu inklüzyonlar mekanik olarak da hücreyi etkileyip deformasyona uğratar ve kemik iliğinden çıkışını engellerler. Bu şekilde devam eden inefektif eritropoez ve ağır anemi ilikte aşırı hiperplaziye

neden olur. Alfa globin zincirinin aynı zamanda membranı tahrip etmesi sonucu hücre içine  $Ca^{++}$  geçer ve intraselüler  $Ca^{++}$  4-15 kat artarken  $K^+$  dışarı çıkar. Intraselüler dehidratasyon gelişmesi sonucu hücre vizkozitesi artar. Hücrenin en dış yüzeyinde sialik asid konsantrasyonunun da azalmasıyla retiküloendotelial sistemde değişik bir hücre olarak tanınan eritrositler kolayca yıkılır. Eritrosit ve membran lipidleri oksidatif hasara uğrar (2,3,5,6,52). Bu hasar muhtemelen, hastaların eritrosit ve serumlarında antioksidan vitamin E'nin düşük düzeyde olmasıyla ilişkili olup vitamin E kullanımıyla (300 mgr/günde i.m.) lipid peroksidasyonunun azaldığı gösterilmiştir (2,55,56).

### BETA TALASEMİ TIPLERİ

Beta talasemi, hastalığının şiddetine göre;

- Talasemi major
- Talasemi intermedia
- Talasemi minör
- Talasemi minima olmak üzere dört gruba ayrılır.

**TALASEMİ MAJOR** ( Homozigot beta zincir tipi, homozigot beta talasemi, Cooley Anemisi)

Talasemi majorda her iki beta globin geni mutasyondan etkilenmiştir. Bu nedenle homozigot beta talasemidir (2,3,5,6). Cooley anemisi terimi en sık kullanılmakta olup talasemi majör ile intermedialı hastalarda aynı terim kullanılabilir. Talasemi majörlü hastalar genellikle 6 ay -2 yaş civarında tanı alırlar (1,2). Çünkü gama globin sentezi intrauterin zarar görmediği için

bu yenidoğanlar, fetal eritrositleri HbA içeren hücrelerle değiştirme ihtiyacı duyduklarında beta globin sentezindeki defekt belirgin hale gelir ve yenidoğanın normalde görülen fizyolojik anemisi düzelmez. Infant, bir süre HbF üretimini sürdürerek HbA üretimini kompanse etmeye çalışsa da 3-5 yaşlarında hastalık iyice belirgin hale gelir (1,2,3,5,6). Etkilenen infantlar genelde soluk, büyüme ve gelişme geriliği olan, iştahsız, halsiz, hafif sarılıklı, zehnen mental gelişmeleri geri çocuklardır. Baş ve yüz kemiklerinin genişlemesi sonucu zamanla yüz mongoloid görünüm kazanır. Hepatosplenomegali belirgindir (1,2,4,6,57). Büyüme ve gelişme geriliği somatomedin aktivitesinin eksikliğinden kaynaklanır (58,59). Kemik yaşı 11-12 yaşlarında gerilemeye başlar (1-6). Kadınlarda amenore, oligomenore, sterilite; erkeklerde libido azalması vardır. Adrenokortikal hormon, parathormon, tiroksin, glukagon azalmıştır (2,13,14,49,58,60-62).

Kronik kemik iliği hiperplazisi, medüller boşluğun genişlemesi ve korteksin incelmesine neden olur. Baş kemiklerinde epifiz mesafe genişler, vertikal trabekülasyonla birlikte tipik röntgen görünüm oluşur. Maksilla aşırı büyür ve üst gene öne doğru çıkar, klasik talasemik yüz görünümü belirginleşir. Uzun kemiklerde fragilitenin artmasından dolayı patolojik kırıklara rastlanabilir. Metatarsal, metakarpal ve parmak kemiklerinde medüller trabekülasyon sonucu mozayik görünümü ortaya çıkar. Ayrıca uzularda genişleme olur, ekstramedüller hemapoetik doku kitleleri diastende kitle imajı verebilir. İleri yaşlarda kalsiyum klorür içeren safra kesesi taşları gözlenir. Ekstramedüller matopoez ve hepatik parankimal ve fagositik hücrelerin hemoside-

rinle yüklenmesi sonucu hepatomegali belirginleşir (1,3,5,6,57). Kompüterize tomografide karaciğerde dansite artışının gözlenmesi demir yüklenmesini gösterir (63). Hepatit yoksa karaciğer fonksiyon testleri nadiren bozulur. Kompüterize tomografide ayrıca dalak, pankreas, adrenal bezler ve abdominal lenf nodlarında da dansite artışı gözlenebilir (64).

Hastalarda orta dereceden ağıra doğru değişen anemi vardır. Hemoglobin % 2-6 gr/dl arasında olup, eritrositler mikrositiktir ve midkorpüsküler volüm 50-60 mikron<sup>3</sup> civarındadır. Eritrositlerdeki hemoglobin içeriği 12-18 pikograma kadar düşebilir. Periferik yaymada 3-15 mikron gibi değişik çaplarda (anizositoz), özellikle şekilleri bozuk (poikilositoz), çoğu ince halka şeklinde, bazılarının içinde de nüve artıkları bulunan eritrositler gözlenir. Bazılarında hemoglobin eritrositlerin orta ve kenar kısımlarında toplandığından hedefe benzetilir ve " Target Hücresi " adı verilir. Eritrositlerde ayrıca rulo oluşumu, stippling, Howell-Jolly cisimleri bulunur. Periferik yaymada çekirdekli eritrositlere (normoblast) de rastlanır (2,5,6,65).

Ağır inefektif eritropoez ve büyük dalak nedeniyle retikulosit sayısı karakteristik olarak düşüktür. Genellikle %1 ' den azdır. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi olup eritroid/myeloid seri oranı 20/1 veya daha büyüktür (2,5,6).

Hipersplenizm başlamadan önce artan hematopoezisin periferal kana yansımından dolayı beyaz küre ve trombositler artar. Serum demiri yükselir ama total demir bağlama kapasitesi normal veya hafif artmıştır. Transferrin saturasyonu % 80 ' den azdır. Serum ferritin seviyesi ise yaşla birlikte yükselir.

Eritrositlerde hipotonik solüsyonlara karşı anormal rezistans görülür. Hemoglobin elektroforezinde HbA : %0-80, HbA<sub>2</sub> %2-7, HbF ise %10-100 arasındadır (2,5,6,37,38,41,53).

### TALASEMİ INTERMEDIA

Bu sendromun ağırlığı talasemi major ile talasemi minör arasındadır. Genotip olarak büyük farklılık içeren bir grup oluşturur (2).

Bu çocuklarda gelişme oldukça iyidir, fertilitite korunmuştur. Giderek sarılık gelişir. Intermittant ikter, splenomegali, yüz kemiklerinde değişim sorun olmaya başlar. Yetişkin döneme kadar yaşayabilirler. Ancak yaşlılık dönemine kadar ağrıları nadirdir. Patolojik kırıklar, safra taşı, hemopoetik dokunun oluşturduğu torasik kitle başlıca komplikasyonları oluşturur (66). Miyokardiyal hemosiderozis erken ölüm nedenidir (14). Çocuklarda gastrointestinal sistemden demir Emilimi, normale nazaran 10-10 misli artmıştır. Bu hastalardaki demir yüklenmesinden transfüzyondan çok gastrointestinal sistemden demir Emiliminin artımı sorumlu tutulmaktadır (2,5,6,7,9).

Hemoglobin konsantrasyonu enfeksiyon, cerrahi ve diğer stres halleri hariç kan transfüzyonu almadan 8-10 gr/dl civarında tutulabilir (2,5,6). Periferik yaymaları talasemi majore benzer. Kemik iliği hiperplaziktir. Hb elektroforezinde HbA<sub>2</sub>: %2-10, HbF: %20-100, HbA ise bireyin genotipine bağlı olarak %0-80 arasında değişir (2,5,6,37,38,41,42,53).

### TALASEMİ MİNÖR

(Beta talasemi trait, heterozigot beta zincir tipi)

Talaseminin heterozigot şeklini içerir. Dört genotipik varyant bildirilmiştir. Genellikle orta derecede anemi ve ciddi olmayan genel belirtilerle sürer. Hipokrom anemi yanında demir seviyesi normal veya yüksek ise bu hastalık düşünülmelidir. Nitekim bu vakalar çoğu kez hipokrom anemileri nedeniyle demir kullanan ve tedaviye cevap alınamayan olguların incelenmesi sırasında anınırlar (2,5,6).

Dalak orta derecede büyümüştür. Hayatın geç dönemlerinde hemosiderozis gelişebilir. Periferik yaymada hipokrom ve mikrositoz olmakla birlikte nadiren anizositoz, poikilositoz, target hücresi, polikromazi, bazofilik stippling de olabilir. Hemoglobin genellikle 10 gr/dl civarındadır. Retikülosit sayısı normal veya hafif yüksektir. Orta derecede inefektif eritropez saptanır. Araya giren diğer enfeksiyonlarla hematolojik bulgular daha belirgin hale gelir. Hemoglobin elektroforezinde HbA<sub>2</sub> : % 90'ın üzerinde, HbF : % 1-5 dir. Genellikle tedavi gerektirmezler (2,5,6,37,41).

### TALASEMİ MİNİMA

Klinik ve hematolojik değişikliklerin minimal kaldığı beta talasemi sendromudur. HbA<sub>2</sub> : % 95 'in üzerinde, HbA<sub>2</sub> : % 2-3' ten az, HbF : %1' den azdır (2,5,6).

Beta talasemi ile beraber beta zincirindeki yapı değişikliklerinin bulunduğu diğer durumlar ise şunlardır:

**Delta-Beta talasemi:** Beta globin gen grubunun homozigot delesyon sonucu oluşur (67,68). Anemi orta derecededir. Nadiren

kan tranfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Büyüme ve gelişmeleri normal olup kemik değişimleri minimaldir.

Eritrositler talasemik görünümde olmasına rağmen splenomegali hafiftir. Hemoglobinin elektroforezinde HbA veya HbA<sub>2</sub> bulunmaz (2,5,6,37,67,68).

**Gamma-Delta-Beta Talasemi:** Bu hastalarda gama ve beta zincir sentezi azalmıştır. Dört delesyon mutasyonu ile karakterizedir. Erken infansta doğumda hemolitik anemiyle birlikte hipokrom, mikrositer eritrositler varsa bu hastalık düşünülmelidir. Hastalık kendi kendini sınırlar ve bebek büyüdükçe hemolitik anemi kaybolur. Heterozigot beta talasemi fenotipi yerleşir. Homozigot formu yaşamaz (2,5,6,37,69).

**Fetal Hemoglobinin Herediter Persistansı :** Beta globin geninin heterozigot veya homozigot mutasyonları olup HbF 'de aşırı artışla karakterizedir. Hastaların bir yakınması olmayıp fiziksel bulguları ve hemoglobin seviyesi normaldir. Periferik yaymada hafif hipokromi ve mikrositer eritrositler vardır (2,5,6,70).

**Hemoglobin E - Beta Talasemi :** Tayland 'da sık görülmekte olup iniği talasemi majore benzer. Hemoglobin seviyesi 2-7 gr/dl arasında. Sık kan tranfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Belirgin splenomegali, hipersplenizm bulguları, kemik deformitesi vardır. Ölüm genellikle erken yaşta ve enfeksiyondan dolayı olur. elektroforezinde HbE ve HbF gösterilebilir (2,5,6).

**Hemoglobin C - Beta Talasemi :** Beta<sup>o</sup> veya beta<sup>+</sup> tipindeki mutasyonlar sonucu total hemoglobinin %65-95 'ini hemoglobin C oluşturur. Splenomegali ile birlikte orta derecede anemi vardır.

ritrositler hipokrom, mikrositer olup periferik yaymada target  
üçresine rastlanır. Beta<sup>0</sup> genindeki mutasyonlar ağır seyreder  
(2,5,6). İtalya (71), Kuzey Afrika (2), ve Türkiye 'de (72) beta<sup>0</sup>  
mutasyonları sık olduğu için bu ülkelerde hastalık ağır seyirlidir.



## TEDAVI

Talaseminin kesin bir tedavisi olmayıp splenektomi, kan transfüzyonu ve demir bağlayıcı ajanların tedavide destekleyici rolü vardır.

Eritrositlerin aşırı harabiyeti, lökopeni, trombositopeni gibi hipersplenizm bulgularının ortaya çıkması, kan transfüzyon ihtiyacının artması ve transfüzyon aralarının sıklaşması dalağın alınmasını gerektirir (2,5,6,73,75). Dalağın alınmasını takiben eneksiyonlardan korumak için profilaksi verilmelidir (2,5,6,74,76).

Kan transfüzyonunun amacı hastayı aneminin zararlı etkilerinden korumaktır. Ancak hangi hemoglobin seviyesinde transfüzyonun en iyi olduğu uzun süre tartışılmıştır (45-49). Günümüzde hipertransfüzyon uygulamaları ile hemoglobin 10 gr/dl'nin üzerinde tutulmaya çalışılıyor (75-78). Süpertransfüzyon programında ise hemoglobin 12 gr/dl civarında tutularak kronik doku hipoksisi ve gastrointestinal demir absorpsiyonu azaltılmaya çalışılmaktadır (77-78). Ayrıca hemoglobini yüksek seviyede tutup, transfüzyon aralarını açmak için genç eritrositlerle (neosit) transfüzyon konusunda yeni çalışmalar devam etmektedir (78).

Transfüzyonlarla birlikte artan demir yükünü azaltmak ve ortaya çıkacak olan kardiyak hemosiderozisi önlemek için demir bağlayıcı ajanlardan faydalanılmaktadır (79-86). Bunun için demir yükü yüksek, kompleks bir hidroksilamin olan desferrioksamin kullanılmaktadır. Bu, kronik şelasyon için mevcut olan tek etkili ajandır. Ferritini düşürüp transferrin saturasyonunu azaltabilir, kardiyak hemosiderozis ve hepatik fibrozisi önleyebilir (79-86). Ortalama altı 25-40 mg/kg/gün olacak şekilde küçük bir infüzyon pompası

aracılığıyla verilebilir (83). Yeni çalışmalarda kan transfüzyonu esnasında buna ilave olarak intravenöz infüzyon şeklinde de verilmektedir (2,84). Tedavide ayrıca eksikliği görülürse vitamin-C, vitamin-E, folik asit uygulaması önerilmektedir (2,55,56,87). Tedavi ile ilgili yeni uygulamalar ise kemik iliği transplantasyonu, HbF sentezinin farmakolojik bazı ajanlarla kontrol altında tutulması ve gen tedavisidir (2,88,90).

Talasemide prognozu etkileyen faktörler komplikasyonlar olup birçok nedenlerden kaynaklanabilir. En önemlisi ise kronik hemolitik anemi, tekrarlayan kan transfüzyonları ve gastrointestinal sistemden artan demir absorpsiyonu sonucu gelişen hemosiderozis, özellikle de kardiyak hemosiderozistir (2,3,5-7,10-20).

### TALASEMİ VE DEMİR DEPOLANMASI

Talasemiye ait patolojik bulgular ilk tanımlandığında, mevcut bulgular hiç kan transfüzyonu almamış hastalarla ilgili olup, günümüzde kronik kan transfüzyonu alan ve giderek demir yüklenen hastalarla ilgisi yoktu (1,2,5,6). Kronik kan transfüzyonu alan hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında ise karaciğer, pankreas, tiroid, paratiroid, adrenal zona glomeruloza, renal medulla, kalp, kemik iliği ve dalakta aşırı demir depolandığı görülmüştür (17,18,49,57).

Günümüzde ağır beta talasemide morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni bu parankimal demir depolanmasıdır (2-6,15-18,49,57). Anemik talasemilerde gıdalarla ve kan transfüzyonlarıyla alınan demir gastrointestinal sistemden hızla emilir. Oysa normalde demir fazla olduğu için emilimin süprese olması beklenir. Normal bir

bireyde diyetle alınan demir duodenumdaki barsak epitelinden emilir, transferrine bağlanmak üzere kana verilir. Bundan sonraki demir emilimini ise serumdaki demir miktarı belirler. Kronik anemili bu hastalarda serum demiri yüksek olmasına rağmen demir absorpsiyonu artmıştır (2,5,6). Modell (14) ve Berdoukas, bunun nedeninin kinetik gereksinim olduğunu, yani hiperplazik olan kemik iliğinin, yeni eritrosit yapımı için demire ihtiyaç duyduğunu belirtmişlerdir. Nitekim kemik iliği ve periferik yaymadaki normoblastlar morfolojik olarak incelendiğinde gastrointestinal demir absorpsiyonunun doğrudan eritroid aktivite ile orantılı olduğu görülmüştür (7). Modern transfüzyon uygulamaları, demir absorpsiyonunu önemli ölçüde azaltmakla birlikte demir yükünü arttırmaktadır (76-78).

İnsan vücudu demiri alıp işlemede oldukça tutucudur. Normal şartlar altında demirin transferrine afinitesi yüksek olup hemen bağlanır. Transferrin hücre yüzeyindeki reseptöre ulaştınca endositozla alınır ve "labil demir havuzu" na aktarılır. Sitozolde demire ihtiyaç duyan protein ve enzimler bu havuzdan beslenir. Kalan demir, ferritin şeklinde depolanmak üzere apoferritine çevrilir. Ferritin molekülleri bir araya gelince protein kısmı ayrılır. Geriye, küçük ama oldukça ağır demir içeren hemosiderin granülleri kalır. Teorik olarak demirin bu depo formu hareketsiz (inert) olup herhangi bir patoloji yaratmaz. Ancak hemosiderin granüllerinin toplanması lizozomlardan hidrolitik enzimlerin salınımına neden olur. Bu da hücre için toksiktir (2,5,6,91-95).

Toksisiteden sorumlu bir diğer faktör de gastrointestinal sistemden demir absorpsiyonunun artmasıdır (2,5,6,8,9). Çeşitli

invivo deneylerle oral alınan demirin, parenteral alınandan daha fazla hepatosit hasarına neden olduğu gösterilmiştir (2). Nitekim, herediter hemokromatozisli ve kan transfüzyonu almayan hastalarda (örneğin talasemi intermedialı hastalarda) parankimal hasarın gastrointestinal sistemden alınan demirden dolayı olduğu klinik olarak da gösterilmiştir (2,8,9). Yine retrospektif çalışmalarda masif transfüzyon alan hipoplastik anemili hastalarda siroz insidansının daha düşük bulunması bu fikri desteklemektedir (97). Ancak yine de kan transfüzyonlarıyla retiküloendotelial sistem tarafından alınan demirin zararsız olduğu söylenemez (2,5,6).

Depolanan demiri göstermek için bir çok noninvaziv çalışmalar (demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin gibi) mevcuttur (9,93-95). Ancak bunlar hepatit başta olmak üzere bazı hastalıklardan etkilendiğinden tam güvenilir değildir (2,95). Son çalışmalarda karaciğer biyopsi materyalinin demir boyasıyla ve atomik absorpsiyon ve spektroskopisi ile analizinin depo demiri hakkında değerli fikirler verdiği ve hesaplanan vücut demir yüküyle iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (98). Ayrıca paroksizmal depolanmayı göstermek için nükleer magnetik rezonans spektroskopinin kullanımı gündeme gelmiştir (98,99).

#### TALASEMİ VE KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR

Talasemili hastalarda; 1965'e kadar kan transfüzyonu öncesi hemoglobin değerinin 8,5 gr/dl 'nin üzerinde, 1976 'ya kadar transfüzyon sonrası hemoglobinin 11-12gr/dl olacak şekilde korunması, splenektomi sonrasında devamlı penisilin profilaksisi, şüpheli enfeksiyonların dikkatlice takip ve tedavisi, kalp yetmezliğinin kontrolü için yoğun tıbbi bakım ve digital, diüretik

tedavisi, yeni antiaritmik ajanlarla ritm bozukluklarının kontrolu gibi tedavideki birçok gelişmelere rağmen hemokromatozise bağlı kardiyak komplikasyonlar halen erken çocukluk ve adolesan döneminde ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (2,5,6,15,16,19,34,74,77).

Bazen tekrarlayan perikardit, miyokardiyal demir depolanmasının ilk bulgusu olabilir (15,16). Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon ve/veya aşır konjestif kalp yetmezliği ölümlle sonuçlanabilir (15,16,25).

Transfüzyonel hemosiderozis ve idiyopatik hemokromatozisli hastalarda 1971 yılında yapılan bir otopsi çalışmasında 100 üniteden fazla kan transfüzyonu alan hastalarda kardiyak depolanma görülmüştür. Bu hastaların yaşamlarında da kardiyak fonksiyon bozukluğunun olduğu öğrenilmiştir. Mikroskopik incelemelerde demirin önce ventriküler miyokardiyumda sonra ileti sisteminde depolandığı gösterilmiştir. Gros anatomik değişimlerin ise atrial ve ventriküler kavitede genişleme, kas tabakasında kalınlaşma ve kalp ağırlığında 2-3 kat artmayla karakterize olduğu, ayrıca supraventriküler aritmilerin miyokardiyumdaki demir depolanmasıyla doğru orantılı olduğu vurgulanmıştır (17). Bir başka otopsi çalışmasında da benzer değişimler belirtilmiştir (18). Bu önemli gelişmeler, kardiyak anormalliklerin hem fibrillerdeki demir deposunun miktarı hem de etkilenen fibrillerin sayısı ile ilgili olduğunu göstermektedir (2). Talasemide kalp tutulumu ile ilgili araştırmalar bundan sonra da devam etmiş; Link (100) ve arkadaşları doku kültürlerinde fizyolojik veya farmakolojik bağlayıcı bir ajan yoksa, miyokardiyal hücrelerin demiri aldığını göstermişlerdir. Miyokardiyal hücreler demirle yüklenince peroksidasyon ürünleri

artmakta, kontraktilite ve ritm bozulmaktadır. Bu in vitro model, klinik verilerden geliştirilen teorilerle paralellik göstermektedir (2).

Günümüze kadar talasemideki kardiyak fonksiyon bozukluğunu erken devrede saptamak için ekokardiyografi, radyonükleid sineanjiyografi ve 24 saat ritm takibi gibi uygulamalarla bu konuda bazı gelişmeler kaydedilmiştir (21,23). Radyonükleid sineanjiyografi egzersiz esnasında dinamik kardiyak fonksiyonu gözlemleyebilme olanağı sağlar (24-26,28). Böylece klinik bulgular çıkmadan önce gelişen değişimleri gösterebilir. Ancak seri değerlendirmelerde pratik bir yol değildir (2,3,15,28). 24 saat süreyle kardiyak ritm takip edildiğinde 12 yaşın üzerinde çoğu hastada ritm bozukluğu gösterilmiştir (2,3,21). Bir başka çalışmada, hastaların %75 'inde prematüre atımlar ve ventriküler taşikardi olduğu gözlenmiştir (21). Yine de telekardiyografi ve elektrokardiyografi erken tanı için spesifik yöntemler değildir (2,3,10,21). Bu nedenle noninvaziv metodlara ihtiyaç vardır. Yeni çalışmalar nükleer magnetik rezonans tekniği kullanılarak intrakardiyak demir miktarını saptamak ve bu miktarla kardiyak fonksiyon bozukluğu arasındaki korelasyonu belirlemek amacıyla yoğun bir şekilde sürmektedir (98,99). Kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle ekokardiyografi kalp fonksiyonlarını belirlemede tercih edilen bir yöntem olmaktadır (101-109). Ekokardiyografi tekniklerinden iki boyutlu ekokardiyografi kardiyak anatomideki değişimler hakkında bilgi verir. M-mode ekokardiyografiyle ise kardiyak fonksiyonların kantitatif ölçümleri yapılabilir (101-109). Ekokardiyografinin gelişiminde üçüncü evre olarak kabul edilen

Doppler ekokardiyografide iki sistem olup bunlardan :

**Pulse Wave (PW) Doppler ekokardiyografi** ile kalp ve büyük damarlardaki lokal kan akımı hakkında bilgi alınabilir. Bu sayede akımın luminar veya turbülan olup olmadığı, kan akım hızı ve yönü öğrenilebilir.

**Continous Wave (CW) Doppler ekokardiyografi** ise farklı olarak yüksek akım hızını ölçme kapasitesine sahiptir. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi sistemi, iki boyutlu ekokardiyografi ile kombine edildiğinde ,hem kardiyak aritmi hem de akım yönü ve anormallikleri hakkında bilgi alınabilir (100,102,105,108-111). Ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonlar değerlendirilirken kalp kavite gapındaki değişmeler göz önüne alınır. Talasemili hastalarda önce uzun süreli anemiye cevap olarak dakikadaki atım hacmi arttırılmaya çalışılır. Bunu arttırmak için, ventrikül ön yüküyle myokard kontraktilitesinin artması, bunun yanında damar direnci ve kan vizkozitesinin azalmasıyla birlikte arka yükün azalması gerekir (23,27-29,112-116).

Talasemilerde gerek anemi, gerek demir depolanması nedeniyle kasılma rezervinin giderek bozulmasına rağmen bu kompensatuar mekanizmalar bir süre sol ventrikül fonksiyonlarını normal tutmaya çalışır (19,23). Dolaşım dinamiğindeki bu değişimler sonucu görülen mekanik yüke, ağır kronik aneminin miyokartta oluşturduğu hipoksi de eklenir (19,29,47,76). Zamanla, gizli olan kardiyak fonksiyon bozukluğu görünür hale gelir ve genellikle ölümle sonuçlanır (19-34,76). Bu gidişatı geciktirme ve gizli olan sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu erken dönemde açığa çıkartmak için noninvaziv yöntemlerle yeni parametrelere gereksinim vardır (25-34). Bununla ilgili çalışmalar son on yıldır

sürmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda M-mode ekokardiyografi ile bazı kriterler tanımlanmıştır. Örneğin bir çalışmada sistolik kontraksiyonun normalden hızlı olması ve sol ventrikül arka duvarı relaksasyon zamanının anormal olması duyarlı parametreler olarak bildirilmiştir (31). Diğer otörlerce egzersiz esnasında sol ventrikül kısalma fraksiyonu ve sol ventrikül dolma oranının azalması ve diğer sol ventrikül fonksiyonlarındaki anormallikler önemli sayılmıştır (23-29). Bir başka çalışmada ise kalbin ön yükü ve arka yükünden bağımsız olduğu için sistol sonu basınç-çap ilişkisi sol ventrikül kontraktilitesini belirlemede bir indeks olarak kabul edilmiştir (30).

Günümüzde "pulsed" Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Diyastolik fonksiyon parametreleriyle hemodinamik, sineanjiyografik ve radyonükleid yöntemlerle bulunan parametreler arasında iyi bir korelasyon bulunduğu bilinmektedir (117,118). Dolayısıyla talasemide ölümlerin en sık nedeni olan kardiyak fonksiyon bozukluğunu erken devrede saptamada, aynı zamanda uygulanacak kan transfüzyonu ve demir bağlayıcı ajanlarla tedavi programlarını belirlemede duyarlı, kolay uygulanabilir ve noninvaziv olmasından dolayı ekokardiyografi tercih edilen bir yöntem olmaktadır (10,12,19-34,101-111).



## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü'nde izlenmekte olan 18 beta talasemi major, 3 talasemi minör, 3 talasemi intermedia tanısı almış toplam 24 hastada yapıldı.

Transfüzyon için müracaat eden bütün hastalardan ayrıntılı öykü alındı. Kardiyolojik yönden özellikle göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, öksürük şikayetlerinin olup olmadığı soruldu. Kan transfüzyonlarının başlangıç yaşı, ne kadar ara ile transfüzyon yapıldığı takip dosyalarından öğrenildi.

Fizik muayenede ağırlık ve boyları ölçüldü. Vücut yüzeyi, ekokardiyografi cihazında  $\sqrt{\text{Boy(cm)} \times \text{Kilo(kg)} / 3600}$  formülüne uygun olarak  $m^2$  cinsinden hesaplandı (119). Dinlenme halinde iken bir dakikalık sürede nabızları sayıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülerek kaydedildi. Akciğer dinleme bulgularına, kardiyak muayenede ise aritmi, ek ses ve üfürüm olup olmadığına dikkat edildi. Üfürüm varsa I 'den VI 'ya kadar derecelendirildi (120). Alt ekstremitelerde ödem varsa belirtildi.

Laboratuar tetkiklerinden; hemoglobin ve hematokrit rutin laboratuar teknikleriyle ölçüldü. Periferik yayma wright boyasıyla birlikte Perl's Prussian blue reaksiyon yöntemiyle de boyanarak periferik kana çıkan normoblastlarda demir birikimi olup olmadığı araştırıldı (121). Serum demir ve demir bağlama kapasitesi kalorimetrik metodla Axiom kiti kullanılarak  $\mu\text{gr/dl}$  cinsinden ölçüldü (122). Bu yöntemle serum demirinin normal değerleri erkeklerde 59-119  $\mu\text{gr/dl}$ , kadınlarda 37-145  $\mu\text{gr/dl}$ , demir bağlama kapasitesinin normal değeri 250-400  $\mu\text{gr/dl}$  idi.

Ferritin RIA ile ölçüldü ve veriler ng/ml ile belirtildi (123).

Posteroanterior telekardiyogramda, kardiyotorasik oran 0,5 'in üzerinde ise kardiyomegali olarak kabul edildi (124). Pulmoner konjesyon varsa kaydedildi. Dinlenme halinde iken elektrokardiyografileri çekildi ve sol ventrikül hipertrofisi Ziegler (125) kriterlerine göre belirlendi. Ritm ve ileti bozukluğu varsa kaydedildi. Her hastaya eş zamanlı kemik iliği yapıldı. Perl 's Prussian Blue reaksiyon yöntemiyle boyanarak normoblastlarda demir birikimi olup olmadığı araştırıldı (121).

Ekokardiyografik inceleme ise bütün hastalara en düşük hemoglobin seviyesinin olduğu dönemde, dinlenme halinde iken, ateş, taşikardi ve sistolik hipertansiyon olmamasına dikkat edilerek sol lateral dekübitis ve supin pozisyonunda yapıldı. Çalışmamızda veriler Toshiba Model, SSH-160A Renkli Doppler ekokardiyografi biriminden elde edildi. Bu birimde M-model, iki boyutlu gerçek zamanlı ekokardiyografi konvansiyonel (PW ve CW) Doppler ekokardiyografi ve renkli Doppler ekokardiyografi birlikte yapıldı. M-mode ve 2 boyutlu ekokardiyografi için 3.75 mHz, Doppler için 2,5 mHz'lik transduser kullanıldı.

Ekokardiyogramlar değerlendirilirken aşağıdaki ölçütler esas alındı (101-103,105,108,126).

Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDD); ventriküler kompleks olan QRS dalgasının pik yaptığı dönemde, interventriküler septumun sol endokardiyal yüzeyinden, sol ventrikül arka duvarının

endokardiyal yüzeyine kadar olan uzaklık mm cinsinden ölçüldü.

Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDS); aynı kardiyak siklusta septal hareketin sonunda interventriküler septumun sol endokardiyal yüzeyinden sol ventrikül arka duvarının endokardiyal yüzeyine kadar olan uzaklık esas alınarak mm cinsinden ölçüldü.

Interventrikül septum kalınlığı ise diyastol (IVSTD) ve sistol (LVSTS) sonunda interventriküler septumun sağ endokardiyal yüzeyinden, sol endokardiyal yüzeyine olan uzaklık şeklinde mm cinsinden ölçüldü.

Sol ventrikül arka duvar kalınlığı; diyastol (LVPWD) ve sistol (LVPWS) sonunda sol ventrikül arka duvarının endokardiyal yüzeyinden epikardiyal yüzeyine olan uzaklık şeklinde mm cinsinden ölçüldü. Bu ölçümlerin nasıl yapıldığı Şekil-2 görülmektedir.



Şekil 2. Sol ventrikül boyutlarının ölçülmesi.

Sol ventrikül sistol sonu volüm (LVESV), diyastol sonu volüm (LVEDV) cihazın bilgisayarında Teicholz (126) formülüne göre

mm<sup>3</sup> cinsinden hesaplandı.

Ayrıca ejeksiyon zamanı (ET=msn),

strok volüm (SV)=LVEDV-LVESV (ml),

Kardiyak output (CO)=SV x kalp hızı (L/dak),

$$\text{Strok indeks (SI)} = \frac{\text{SV}}{\text{Vücut yüzeyi}} \quad (\text{L/m}^2),$$

Kardiyak indeks (CI)= CO / Vücut yüzeyi (L/dak/m<sup>2</sup>),

$$\text{Ejeksiyon fraksiyonu (EF)} = \frac{\text{SV}}{\text{LVEDV}} \times 100 (\%),$$

$$\text{Kısalma fraksiyonu (FS)} = \frac{\text{LVIDD}-\text{LVIDS}}{\text{LVIDD}} \times 100 (\%),$$

$$\text{Çevresel liflerin kısalma hızı (MVCF)} = \frac{\text{LVIDD}-\text{LVIDS}}{\text{LVIDD} \times \text{ET}} \quad (\text{circum/sn})$$

formüllerıyla cihazın bilgisayarında hesaplandı.

Sol ventrikül (LVM)= 1.04 x [(IVSTD+LVPWD+LVIDD)<sup>3</sup>-LVIDD<sup>3</sup>]  
kütlesi

formülünden hesaplandı (127).

Doppler ekokardiyografik uygulama Hattle (128) tarafından

bildirilen şekilde ve hastalar ekokardiyografik çalışma sırasındaki

pozisyonda olacak şekilde, cihaz "pulsed" modunda iken yapıldı.

Apikal 4 boşluk pozisyonunda ve örnek volüm mitral anulusten iti-

baren 1 cm sol ventrikül içinde bulunacak şekilde, apeks-mitral

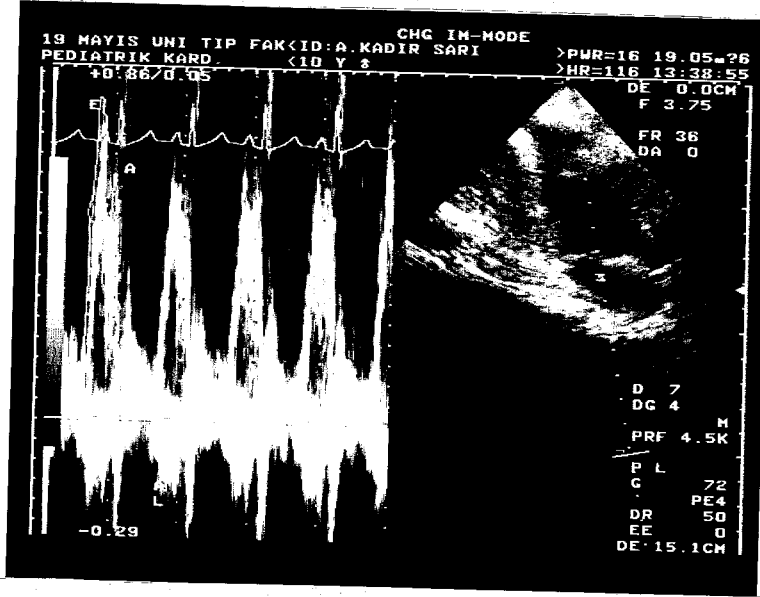
anulus eksenine paralel veya en fazla 20 derece sapma olacak

şekilde, odyo sinyalinin en kuvvetli duyulduğu, mitral "inflow"

spektral görüntüsünün en net görüldüğü örnek volüm konumlarında ve

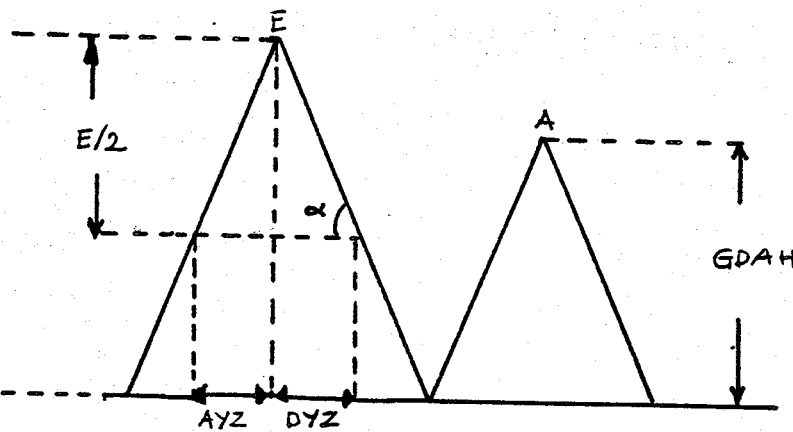
3-5 kardiyak siklus boyunca, görüntü hızı 50 mm/sn iken kayıt

alındı (Şekil 3).



Şekil 3. Diyastolik mitral "inflow" spektral görüntü örneği

Doppler ekokardiyografik parametreler; Şekil 4 'de gösterildiği gibi DH, E/2 değerindeki EF eğiminden ( $\alpha$  açısının tanjantı) bulundu (118). Milisaniye cinsinden bulunan zaman aralıkları EKG'den bulunan R-R süresi (msn)' nin kare köküne bölünerek, kalp hızına göre düzeltildi.



$$\text{tg } \alpha = \frac{E/2}{DYZ} = DH$$

- EDAH = Erken diyastolik akım hızı (E) = cm/sn
- GDAH = Geç diyastolik akım hızı (A) = cm/sn
- AYZ = Akselerasyon yarı zamanı
- DYZ = Deselerasyon yarı zamanı
- DH = Deselerasyon hızı
- tg = Tanjant

Şekil 4: Şematik diyastolik mitral "inflow" spektral görüntü kayıt örneği

Beta talasemili hastalar ve kontrol gruplarında iki boyutlu ekokardiyografik görüntü esas alınarak miyokardın histogram değerleri araştırıldı. Alette mevcut olan integre radyo frekanslı dalgalar yayan back-scatter aracılığıyla elde edilen değerler, gerekli hesaplamalar yapıldıktan sonra ekranda dijital olarak verildi.

Talasemili bütün vakalara kan transfüzyonundan önce olduğu gibi kan transfüzyonundan 24 saat sonra da hemoglobin değeri 10 gr/dl 'nin üzerinde iken, aynı şartlarda ekokardiyografi tekrarlandı.

Kontrol grubu olarak iki grup seçildi. Birinci grup en az 1 aydır anemisi olup, kliniğimize başvurduklarında fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla demir eksikliği anemisi tanısı almış, hemoglobin değeri 10 gr/dl 'nin altında ve bu süre içinde kan transfüzyonu almamış 24 hastadan, ikinci grup ise sistemik veya metabolik herhangi bir hastalığı olmayan tamamen sağlıklı, vücut yüzey ölçüleriyle kıyaslanabilir ve aynı yaştaki 24 çocuktan oluşuyordu.

İstatistiksel veriler, ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde belirtildi. Beta talasemi ile demir eksikliği anemisi ve sağlıklı kontrollerin verileri arasındaki farklılıklar student-t testi ile incelendi. Verilerin birbirleri ile olan bağlantıları, regresyon-korelasyon analizi ve  $X^2$  kullanılarak değerlendirildi (129,130).

## BULGULAR

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü 'nde izlenmekte olan

24 beta talasemili olguda yaptığımız çalışmada:

1. Beta talasemi major tanısıyla izlenen 18 olgu olup 10 'u (% 55.55) erkek, 8'i (% 44.44) kızdı. Yaş ortalaması =  $10.61 \pm 7.28$  yıl (2-18), boy ortalaması =  $121.52 \pm 19.28$  cm (80-168), ağırlık ortalaması =  $24320.00 \pm 9543$  gr (11.200-62000) idi.

Beta talasemi intermedia tanısı almış 3 olgunun 2 'si (% 66.66) erkek 1'i (% 33.33) kız idi. Yaş ortalaması =  $11.66 \pm 7.32$  yıl (3-13), boy ortalaması =  $132.48 \pm 18.24$  cm (88-142), ağırlık ortalaması =  $25420.00 \pm 9800$  gr (12000-36000 gr) idi.

Beta talasemi minörlü 3 olgu olup 1'i (% 33.33) erkek, 2'si (% 66.66) kızdı. Yaş ortalaması =  $9.66 \pm 7.35$  yıl (7-15 yıl) boy ortalaması =  $134.42 \pm 18.24$  cm (120-160), ağırlık ortalaması =  $26030.00 \pm 9850$  gr (23000-48000 gr) idi (Tablo I).

Beta talasemili olgularla kontrolleri arasında yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ve vücut yüzeyi açısından farklılığın olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ) (Tablo II).

Tablo I. Beta talasemili olguların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vücut yüzey değerleri

	Beta talasemi major (n=18)	Beta talasemi intermedia (n=3)	Beta talasemi minor (n=3)
Yaş (yıl)	10.61±7.28	11.66±7.32	9.66±7.35
Cinsiyet *E	10	2	1
**K	8	1	2
Boy (cm)	119.52±19.28	132.48±18.24	134.42±18.24
Ağırlık (gr)	24320.00±9543	25420.00±9800	26030.00±9850
Vücut Yüzeyi (m <sup>2</sup> )	0.96 ± 0.28	0.98 ± 0.32	1.02 ± 0.16

\* Erkek

\*\* Kız

Tablo II: Çalışma ve kontrol gurublarının yaş, ağırlık, boy ve vücut yüzeyleri

	Beta talasemi n=24	Demir eksikliği anemisi n=24	Sağlıklı grup n=24	P
Yaş (yıl)	7.95±5.28	7.89±4.52	7.90±5.31	>0.05
Ağırlık	25120.00±8900	26122.00±8200	26130.00±8240	>0.05
Boy (cm)	128.42±18.26	128.52±18.26	128.96±18.26	>0.05
Vücut yüzeyi (m <sup>2</sup> )	0.92 ± 0.22	0.93 ± 0.18	0.94 ± 0.28	>0.05

2. Olguların hiçbiri öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısından yakınmıyordu.

3. Talasemi majorlu olgularda, kan transfüzyonunun başlangıç yaşı



ilk 1-2 yaş arasındaydı. Ortalama 4 haftada bir düzenli kan transfüzyonu almışlardı. Talasemi intermedialı hastalarda ise ortalama 7 yaş civarında kan transfüzyon ihtiyacı başlamış ve genelde 8 haftada bir transfüzyon gereksinimleri olmuştu. Talasemi minörlü olgulardan 1'ine cerrahi, 2'sine enfeksiyon döneminde belirginleşen anemi nedeniyle kan transfüzyonu yapılmıştı. Her grubun aldığı toplam kan transfüzyon sayısı Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III. Beta talasemili olgularda transfüzyon sıklığının dağılımı.

Kan transfüzyonu Sayısı	$\beta$ -Talasemi major n=18	$\beta$ -Talasemi intermedia n=3	$\beta$ -Talasemi minör n=3
0-10	1	2	3
11-80	13	1	0
81-100	4	0	0

4. Beta talasemili olgularda demir şelasyonu için desferrioksamin kullanılmakta olup, 3'üne ciltaltı infüzyon pompası aracılığıyla, diğerlerine ise kan transfüzyonu sırasında intravenöz infüzyon şeklinde verildi.

5. Beta talasemili olguların bir dakikadaki nabız sayısı ve kan basıncı Tablo IV'de görülmektedir. Beta talasemili grupta nabız sayısı diğer kontrol gruplarına göre artmıştı ( $p<0.05$ ). Sistolik ve diyastolik kan basıncı daha düşüktü ( $p<0.05$ ).

Tablo IV : Çalışma ve kontrol gruplarına ait nabız kan basıncı değerleri.

Kan basıncı (mmHg)	Beta Talasemi n=24	P	Demir eksikliği anemisi n=24	P	Sağlıklı grup n=24
Sistolik	93.50±5.12	<0.05	108.63±3.58	<0.05	110.48±3.52
Diastolik	54.42±2.74	<0.05	58.36±1.54	<0.05	60.52±1.10
Nabız (vuru/dk)					
Kan transfüzyonu öncesi	110.50±10.22	<0.05	92.96±9.35	<0.05	84.57±4.26
Kan transfüzyonu sonrası	89.44± 2.32				

6. Beta talasemili olguların kardiyolojik muayenesinde; 16 (%66,66) olguda kalbin tüm odaklarında I/VI° 'den, dört (%16,66) olguda II/VI° 'den, 4 olguda (%16,66) ise III/VI° 'den sistolik üfürüm vardı. Olguların hiçbirinde kalp yetmezliğine ait klinik bulgu yoktu. Akciğer dinleme bulguları normaldi. Alt ekstremitede ödem yoktu.

Demir eksikliği anemisi olan kontrol grubunda da 15 (%62,50) olguda I/VI° den, 9 (%37,50) olguda ise II/VI° den bütün kalp odaklarında duyulan sistolik üfürüm mevcuttu.

7. Telekardiyogramda 10 (%41,66) olguda kardiyomegali, 6 (%25) olguda kardiyomegaliyle birlikte pulmoner konjesyon vardı (Tablo V).

Tablo V: Beta talasemili olgularda telekardiyografi bulguları

	Normal	Kardiyomegali	Kardiyomegalit pulmener konjesyon
T. major (n=18)	2	10	6
T. intermedia (n=3)	1	2	0
T. minor (n=3)	2	1	0

Transfüzyon sayısı arttıkça kardiyomegali gelişme oranı artmaktaydı ( $p < 0.05$ ). Hb, Htc değerleri ile kardiyomegali arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Fe eksikliği anemisi olan gruptan 10 (%41.66) olguda kardiyomegali vardı.

B. T. Majörlü 10 (%41.66) olgunun EKG 'sinde sol ventrikül hipertrofisine ait bulgular mevcuttu (Tablo VI ).

Tablo VI. Beta talasemili olgularda EKG bulguları

	EKG		
	Normal	Aritmi	SVH*
T. Majör (n=18)	8	0	10
T. Intermedia (n=3)	3	0	0
T. Minor (n=3)	3	0	0

\* Sol ventrikül hipertrofisi

Sekil 5,6,7,8,9 'da bu vakalara ait telekardiyogramlardan örnekler ve bir olgunun EKG 'si görülmektedir.

Fe eksikliği anemisi olan grupta EKG bulguları normaldi.



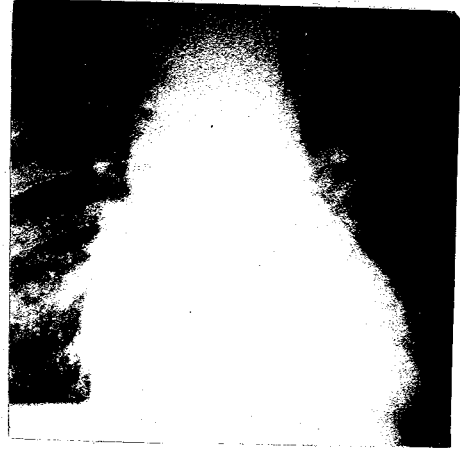
Şekil 5.



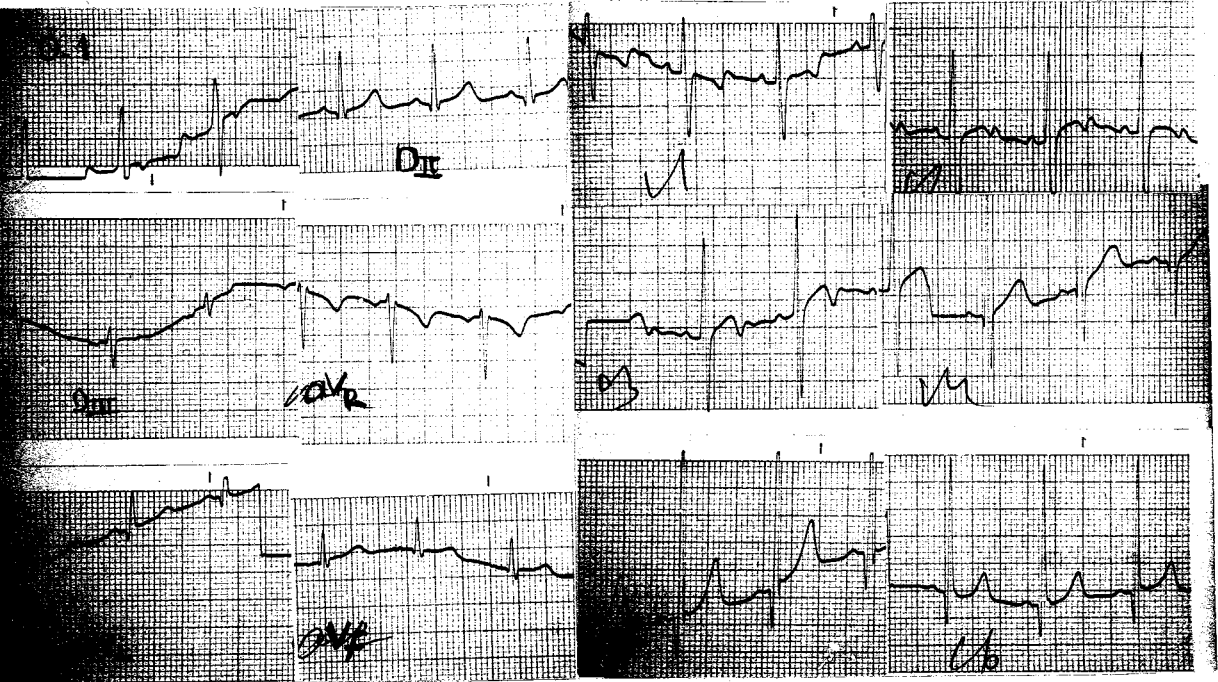
Şekil 6.



Şekil 7.



Şekil 8.



Şekil 9.

Şekil 5,6,7,8,9: Beta talasemili olgulardan telekardiyogram ve elektrokardiyogram örnekleri.

9. Çalışma grubuna ait hematolojik veriler tablo VII 'de gösterilmiş olup talasemi majörlü grupta daha belirgin olmak üzere, bütün olgularda Hb, Htc düşük, serum ferritin değerleri yüksekti. T. Majorlu grupta serum demiri artarken, total demir bağlama kapasitesi azalmıştı.

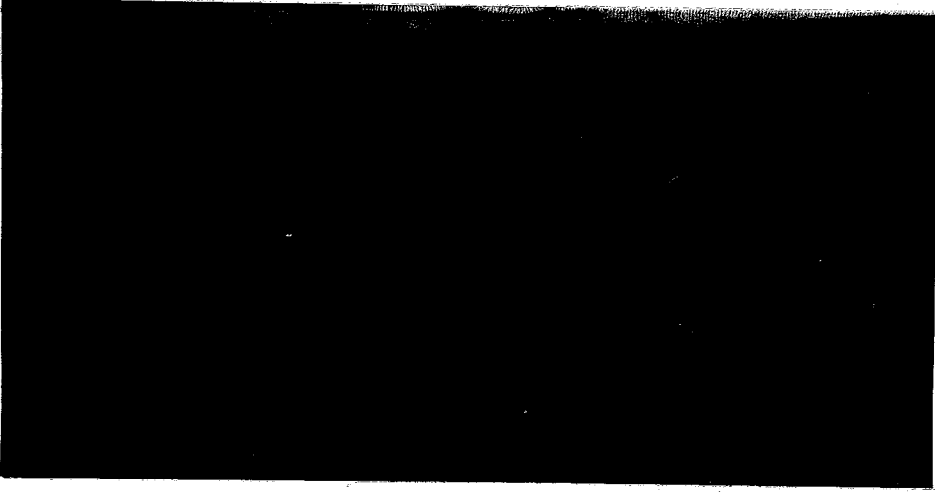
**Tablo VII. Beta talasemili olguların hematolojik verileri**

	Talasemi major n=18	Talasemi inter media n=3	Talasemi minör n=3
Hb (gr/dl)	6.82± 1.25	7.80± 1.62	9.50± 1.52
Htc (%)	22.24± 3.68	25.91± 3.32	29.84± 2.32
Fe (µg/dl)	191.89±20.12	122.02±19.21	104.67±15.42
Fe bağlama kapasitesi (µg/dl)	220.67±22.31	266.67±20.16	296.67±18.23
Ferritin (ng/ml)	5698.98±50.62	731.90±48.22	234.62±46.58

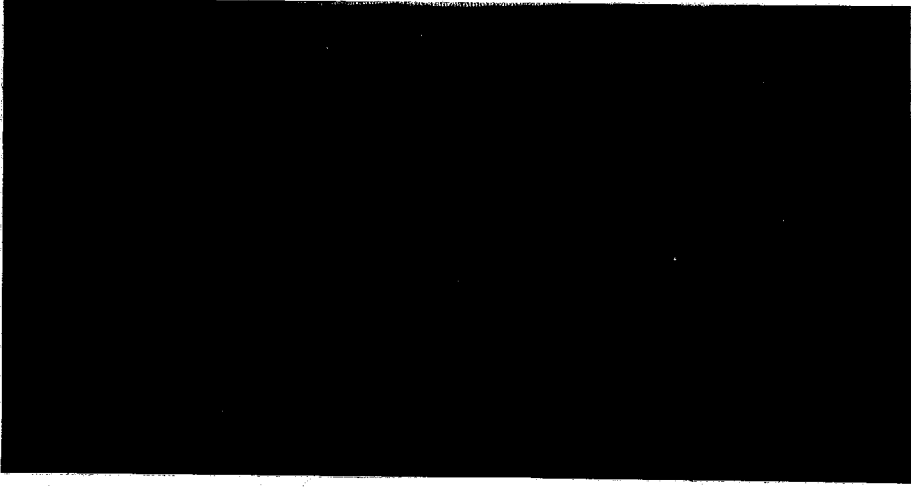
10. Ondört (%58.33) olgunun periferik yayma ve kemik iliğinde perl 's Prussian Blue reaksiyon yöntemiyle normoblastlarda demir birikimi olduğu gözlemlendi. Bunların 4 'ünde (%16.66) eser, 2 (% 8.33) olguda (+), 4 (%16.66) olguda (++) , 4 (%16.66) 'ünde de (+++) demir depolanması vardı (Tablo VIII, Şekil 10,11,12).

**Tablo VIII. Beta talasemili olguların kemik iliğinde demir depolanma derecesi.**

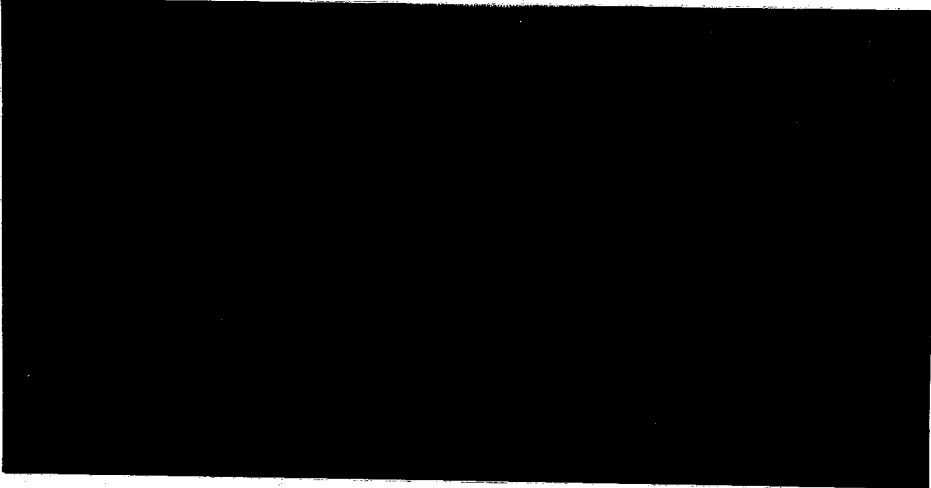
Kemik iliğinde demir depolanma derecesi	Talasemi majör n=18	Talasemi intermedia n=3	Talasemi minor n=3	Toplam n=24
-	5	2	3	10
Eser	3	1	0	4
+	2	0	0	2
++	4	0	0	4
+++	4	0	0	4



Şekil 10.



Şekil 11.



Şekil 12.

Şekil 10,11,12 : Beta talasemili olguların kemik iliğinde demir depolanmasını gösteren örnekler.

Kemik iliğindeki demir depolanmasının derecesiyle kardiyomegali ve EKG anormalliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

11. Çalışma ve sağlıklı kontrollere ait sol ventrikül boyutları karşılaştırıldığında beta talasemili grupta interventriküler septum diyastolik kalınlığı azalmış (IVSTD) ( $p < 0.01$ ), sol ventrikül sistol sonu arka duvar kalınlığı (LVPWS), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDD) ve sol ventrikül kitlesi (LVM) istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı (Tablo IX).

Tablo IX. Çalışma ve sağlıklı kontrol grubunun sol ventrikül boyutlarının karşılaştırılması.

	Beta talasemi n=24	Sağlıklı kontrol n=24	t	p
LVIDD (mm)	41.55 ± 1.90	38.60 ± 1.19	2.45	<0.05
LVIDS (mm)	25.43 ± 1.34	26.82 ± 1.09	0.80	>0.05
LVPWD (mm)	7.88 ± 0.31	8.05 ± 0.36	0.37	>0.05
LVPWS (mm)	12.18 ± 0.56	10.83 ± 0.47	1.86	<0.05
IVSTD (mm)	6.87 ± 0.30	7.86 ± 0.21	2.68	<0.01
IVSTS (mm)	10.18 ± 0.36	10.63 ± 0.47	0.76	>0.05
LVM (GR)	129.15 ± 12.03	106.18 ± 16.04	2.72	<0.01

12. Beta talasemili grupla, demir eksikliği anemisi olan grubun sol ventrikül boyutları karşılaştırıldığında talasemili hastalarda LVIDD, LVPWS ve LVM artmıştı (Tablo X).

Tablo X. Çalışma ve demir eksikliği anemili gruba ait sol ventrikül boyutlarının karşılaştırılması.

	Beta talasemi n=24	Demir eksikliği anemisi n=24	t	p
LVIDD (mm)	41.55 ± 1.90	35.47 ± 1.56	2.47	<0.05
LVIDS (mm)	25.43 ± 1.34	22.66 ± 1.18	1.55	>0.05
LVPWD (mm)	7.88 ± 0.31	7.28 ± 0.25	1.49	>0.05
LVPWS (mm)	12.18 ± 0.56	9.91 ± 0.44	3.19	<0.05
IVSTD (mm)	6.87 ± 0.30	7.38 ± 0.33	1.14	>0.01
IVSTS (mm)	10.18 ± 0.36	9.63 ± 0.35	1.08	>0.05
LVM (GR)	129.15 ± 12.03	84.47 ± 7.54	2.34	<0.05

13. Talasemili hastalarda kan tranfüzyonundan önceki ve tranfüzyondan 24 saat sonraki sol ventrikül boyutları karşılaştırıldığında tranfüzyondan sonra interventriküler septum diyastolik kalınlığı (IVSTD), LVIDD, sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDS) artmış, sol ventrikül diyastol sonu arka duvar kalınlığı (LVPWD), LVPWS, IVSTS azalmıştı (Tablo XI).



Tablo XI. Beta talasemili olgularda kan tranfüzyonu öncesi ve tranfüzyondan 24 saat sonraki sol ventrikül boyutlarının karşılaştırılması.

	Beta talasemi (n=24)		t	p
	Kan Tranfüzyon öncesi	Kan tranfüzyon sonrası		
LVIDD (mm)	41.55 ± 1.90	42.72 ± 1.78	2.35	<0.05
LVIDS (mm)	25.43 ± 1.34	27.15 ± 1.32	3.69	<0.01
LVPWD (mm)	7.88 ± 0.31	7.42 ± 0.29	1.76	<0.05
LVPWS (mm)	12.18 ± 0.56	10.45 ± 0.43	4.50	<0.001
IVSTD (mm)	6.87 ± 0.30	7.85 ± 0.27	6.18	<0.001
IVSTS (mm)	10.18 ± 0.36	9.35 ± 0.29	2.78	<0.01
LVM (GR)	129.15 ± 12.03	129.18 ± 12.04	1.24	>0.05

14. Kemik iliğinde demir depolanması gösteren talasemili hastalarla depolanma saptanmayan talasemili olguların sol ventrikül boyutları karşılaştırıldığında; demir depolanması olan grupta sol ventrikül kitlesi (LVM), LVIDD, LVIDS anlamlı derecede artmıştı (Tablo XII). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo XII: Kemik iliğinde demir depolanması olan talasemili olgularla depolanmanın olmadığı olguların sol ventrikül boyutlarının karşılaştırılması.**

	Talasemili olgularda kemik iliğinde demir depolanması			
	( + ) n=14	( - ) n=10	t	p
LVIDD	45.49 ± 2.01	36.05 ± 2.88	2.68	<0.05
LVIDS	28.59 ± 1.48	21.02 ± 1.71	3.34	<0.001
LVM	133.34 ± 11.31	86.85 ± 13.47	2.63	<0.05

15. Çalışma ve sağlıklı kontrollere ait sol ventrikül fonksiyonları karşılaştırıldığında talasemili grupta sol ventrikül diyastol sonu volüm (LVEDV), strok volüm (SV), kardiyak indeks (CI) ve kardiyak output (CO) artmıştı (Tablo XIII).

**Tablo XIII: Çalışma ve sağlıklı kontrol grubunun sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması.**

	Beta talasemi n=24	Sağlıklı kontrol n=24	t	p
LVEDV (ml)	81.99 ± 8.78	62.33 ± 5.31	2.42	<0.05
LVESV (ml)	25.45 ± 3.07	28.84 ± 2.50	0.86	>0.05
SV (ml)	56.12 ± 5.83	42.78 ± 3.32	2.91	<0.05
EF (%)	0.70 ± 0.02	0.69 ± 0.02	0.06	>0.05
FS (%)	0.39 ± 0.01	0.40 ± 0.01	0.00	>0.05
CO (l/dak)	5.61 ± 0.50	4.03 ± 0.41	3.12	<0.01
CI (L/dak/m <sup>2</sup> )	5.33 ± 0.39	4.32 ± 0.24	2.13	<0.05
MVCF (circum/sn)	1.44 ± 0.07	1.34 ± 0.06	1.07	>0.05
ET (msn)	278 ± 8.58	283.04 ± 5.12	0.48	>0.05

16. Beta talasemili grupla demir eksikliği anemisi olan grubun sol ventrikül fonksiyonları karşılaştırıldığında talasemili hastalarda LVEDV, SV, CO, strok indeks (SI), CI artmıştı (Tablo XIV).

**Tablo XIV: Çalışma ve demir eksikliği anemili grubun sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması.**

	Beta talasemi n=24	Demir eksik- liği anemisi n=24	t	p
LVEDV (ml)	81.99 ± 8.78	56.23 ± 5.31	2.51	<0.05
LVESV (ml)	25.45 ± 3.07	19.42 ± 2.56	1.51	>0.05
SV (ml)	56.12 ± 5.83	36.78 ± 3.30	2.89	<0.05
EF (%)	0.70 ± 0.02	0.67 ± 0.02	1.29	>0.05
FS (%)	0.39 ± 0.01	0.36 ± 0.01	1.39	>0.05
CO (l/dak)	5.61 ± 0.50	3.75 ± 0.32	3.18	<0.01
CI (L/dak/m <sup>2</sup> )	5.33 ± 0.39	4.30 ± 0.27	2.18	<0.05
SI (L/m <sup>2</sup> )	52.05 ± 2.95	40.54 ± 2.43	3.01	<0.01
MVCF (circum/sn)	1.44 ± 0.07	1.29 ± 0.06	1.67	>0.05
ET (msn)	278 ± 8.58	286 ± 7.56	0.71	>0.05

17. Talasemili hastalarda kan tranfüzyonu öncesi ve tranfüzyondan 24 saat sonraki sol ventrikül fonksiyonları karşılaştırıldığında transfüzyondan sonra LVESV, SV, çevresel liflerin kısalma hızı (MVCF) ve ejeksiyon zamanı (ET) 'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü (Tablo XV).

Tablo XV: Beta talasemili olgularda kan transfüzyon öncesi ve transfüzyondan 24 saat sonraki sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması.

	Beta talasemi n=24			
	Kan transfüzyon öncesi	Kan transfüzyon sonrası	t	p
LVEDV (ml)	81.99 ± 8.78	90.67 ± 7.98	0.48	>0.05
LVESV (ml)	25.45 ± 3.07	31.53 ± 3.07	5.11	<0.001
SV (ml)	56.12 ± 5.83	63.16 ± 5.27	2.17	<0.05
EF (%)	0.70 ± 0.02	0.68 ± 0.02	1.03	>0.05
FS (%)	0.39 ± 0.01	0.37 ± 0.01	1.25	>0.05
CO (l/dak)	5.61 ± 0.50	5.13 ± 0.50	1.24	>0.05
CI (L/dak/m <sup>2</sup> )	5.33 ± 0.39	4.97 ± 0.28	1.03	>0.05
MVCF (circum/sn)	1.44 ± 0.07	1.67 ± 0.06	2.71	<0.05
ET (msn)	278.00 ± 8.58	301.25 ± 6.91	2.94	<0.01

18. Kemik iliğinde demir depolanması gözlenen talasemili hastalarla depolanmanın olmadığı talasemili olguların sol ventrikül fonksiyonları karşılaştırıldığında sol ventrikül diyastol sonu volüm (LVEDV), LVESV, CO ve strok volüm (SV) ün depolanma olmayan gruba göre anlamlı derecede arttığı görüldü (Tablo XVI). Diğer değişkenler arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı (P>0.05).

**Tablo XVI. Kemik iliğinde demir depolanması olan talasemili olgularla depolanmanın olmadığı olguların sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması.**

	Talasemili olgularda Kemik iliğinde demir depolanması			
	(+) (n=14)	(-) (n=10)	t	p
LVEDV	98.09 ± 11.23	59.51 ± 11.00	2.45	<0.05
LVESV	32.21 ± 3.97	16.00 ± 3.02	3.25	<0.001
CO	6.51 ± 0.61	4.35 ± 0.67	2.38	<0.05
SV	65.12 ± 7.30	43.51 ± 8.38	1.94	<0.05

19. Çalışma grubuyla sağlıklı kontrollerin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldığında talasemili hastalarda erken diyastolik akım hızı (E) ve (A) geç diyastolik akım hızı azalmış, akselerasyon yarı zamanı (AYZ) ise uzamıştı (Tablo XVII).

**Tablo XVII. Çalışma ve sağlıklı kontrol grubunda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.**

	Beta talasemi n=24	Sağlıklı kontrol n=24	t	p
E (cm/sn)	104.00 ± 3.99	123.38 ± 7.73	2.31	<0.05
A (cm/sn)	61.45 ± 3.60	75.16 ± 5.82	2.02	<0.05
E/A oranı	1.79 ± 0.09	1.64 ± 0.09	1.03	>0.05
AYZ	6.52 ± 0.38	4.20 ± 0.27	4.87	<0.001
DYZ	4.64 ± 0.19	5.22 ± 0.39	1.35	>0.05
DH (cm/sn <sup>2</sup> )	11.66 ± 0.65	12.18 ± 1.32	0.46	>0.05

20. Beta talasemili grupla demir eksikliği anemisi olan grup karşılaştırıldığında E ve A azalmış, deselerasyon yarı zamanı (DYZ) kısalmıştı (Tablo XVIII).

**Tablo XVIII: Çalışma ve demir eksikliği anemili grubun sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.**

	Beta talasemi n=24	Demir eksikliği anemisi n=24	t	p
E (cm/sn)	104.00±3.99	130.62±6.24	3.59	<0.01
A (cm/sn)	61.45±3.60	90.16±6.10	4.05	<0.001
E/A oranı	1.79±0.09	1.57±0.12	0.35	>0.05
AYZ	6.52±0.38	6.09±0.38	0.79	>0.05
DYZ	4.64±0.19	5.76±0.34	2.80	<0.05
DH (cm/sn <sup>2</sup> )	11.66±0.65	11.52±0.75	0.22	>0.05

21. Talasemili hastalarda kan transfüzyonu öncesi ve transfüzyondan 24 saat sonraki sol ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldığında E'nin azaldığı, DYZ'nin kısaldığı görüldü (Tablo XIX).

**Tablo XIX: Beta talasemili olgularda kan transfüzyon öncesi ve transfüzyondan 24 saat sonraki sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.**

	Beta talasemi n=24			
	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sonrası	t	p
E (cm/sn)	104.00±3.99	112.08±5.09	2.51	<0.01
A (cm/sn)	61.45±3.60	66.37±4.89	1.38	>0.05
E/A oranı	1.79±0.09	1.81±0.12	0.19	>0.05
AYZ	6.52±0.38	6.54±0.38	0.13	>0.05
DYZ	4.64±0.19	4.98±0.21	2.7	<0.05
DH (cm/sn <sup>2</sup> )	11.66±0.65	11.47±0.64	0.38	>0.05

22. Talasemili hastaların histogramlarında sol ventrikül arka duvarında sistolde %  $23.29 \pm 7.71$ , diyastolde  $16.46 \pm 7.00$  değerleri elde edildi. İstatistiksel fark anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Kontrol gruplarında da sistol ve diyastoldeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Grupların sistol ve diyastoldeki değerleri karşılaştırıldığında talasemili grubun sistoldeki değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ), (Tablo XX). Ayrıca, talasemili hastalardan kemik iliğinde demir depolanması olanların sistoldeki değeri, olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ), (Tablo XXI).

**Tablo XX: Sistol ve diyastolde sol ventrikül arka duvar histogram değerlerinin karşılaştırılması.**

	Beta talasemi n=24	Sağlıklı kontrol n=24	
Sistol	$23.29 \pm 7.71$	$18.30 \pm 7.16$	$p < 0.05$
Diyastol	$16.46 \pm 7.00$	$13.76 \pm 6.76$	$p > 0.05$
	$p < 0.05$	$p < 0.05$	

**Tablo XXI: Kemik iliğinde demir depolanması olan talasemili hastalarla olmayanların arka duvar histogram değerlerinin karşılaştırılması.**

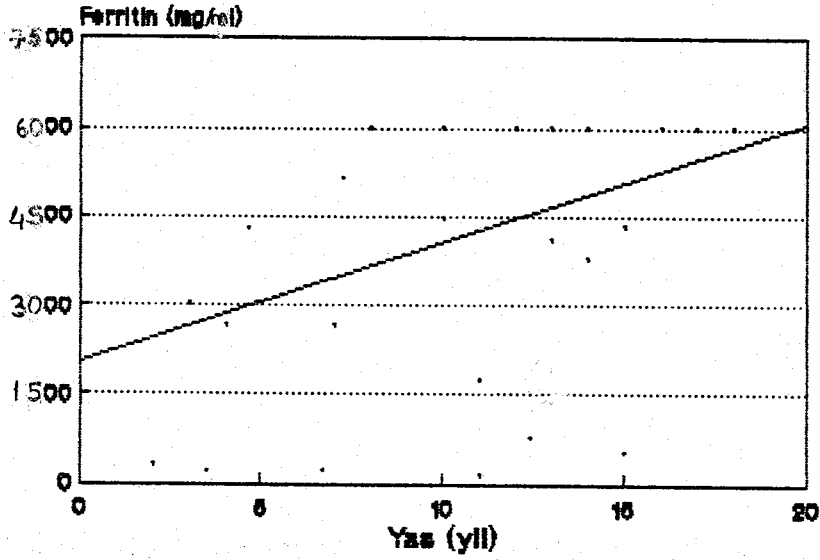
	Beta talasemili olgularda kemik iliğinde demir depolanması			
	+ (n=14)	- (n=10)	t	p
Sistol	$20.60 \pm 1.87$	$15.28 \pm 1.92$	1.98	$< 0.05$
Diyastol	$15.49 \pm 1.47$	$17.87 \pm 2.50$	0.82	$> 0.05$

23. Talasemili grupta sol ventrikül boyutlarının hematolojik verilerle ilişkisi araştırıldığında LVIDD, LVPWS ve LVM ile kan transfüzyon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ), (Tablo XXII). Diğer verilerle sol ventrikül boyutları arasında bir korelasyon bulunamadı. Ferritin değerinin yaşla, LVIDD, IVSTD, LVPWS ve LVM'nin de vücut yüzeyiyle doğru orantılı bir korelasyon gösterdiği saptandı. (Şekil 13,14,15,16,17).

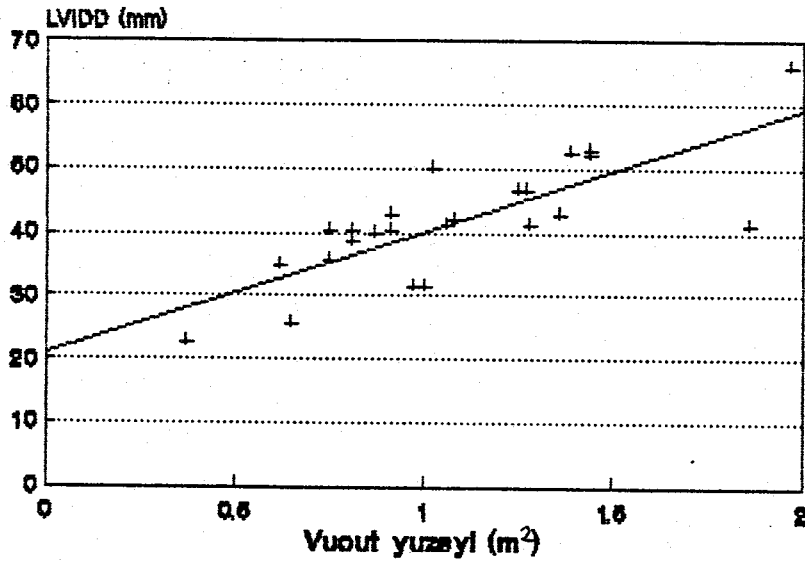
Tablo XXII: Çalışma grubunda hematolojik verilerin sol ventrikül boyutlarıyla ilişkisi

	Hb	Htc	Serum demiri	Total demir bağlama kapasitesi	Ferritin	Kan transfüzyon sıklığı
LVIDD	$r=0.01$ $p>0.05$	0.04 >0.05	-0.29 >0.05	0.12 >0.05	0.19 >0.05	0.54 <0.01
LVIDS	$r=0.10$ $p>0.05$	0.08 >0.05	0.04 >0.05	>0.10 >0.05	0.16 >0.05	0.06 >0.05
LVPWD	$r=0.11$ $p>0.05$	0.06 >0.05	0.10 >0.05	>0.14 >0.05	0.12 >0.05	0.11 >0.05
LVPWS	$r=0.48$ $p<0.05$	0.02 >0.05	0.42 <0.05	0.16 >0.05	0.21 >0.05	0.52 <0.01
IVSTD	$r=0.16$ $p>0.05$	0.22 >0.05	-0.29 >0.05	0.12 >0.05	-0.20 >0.05	0.20 >0.05
IVSTS	$r>0.10$ $p>0.05$	0.16 >0.05	0.12 >0.05	0.02 >0.05	0.18 >0.05	0.20 >0.05
LVM	$r>0.001$ $p>0.05$	0.02 >0.05	-0.02 >0.05	0.08 >0.05	0.04 >0.05	0.52 <0.01

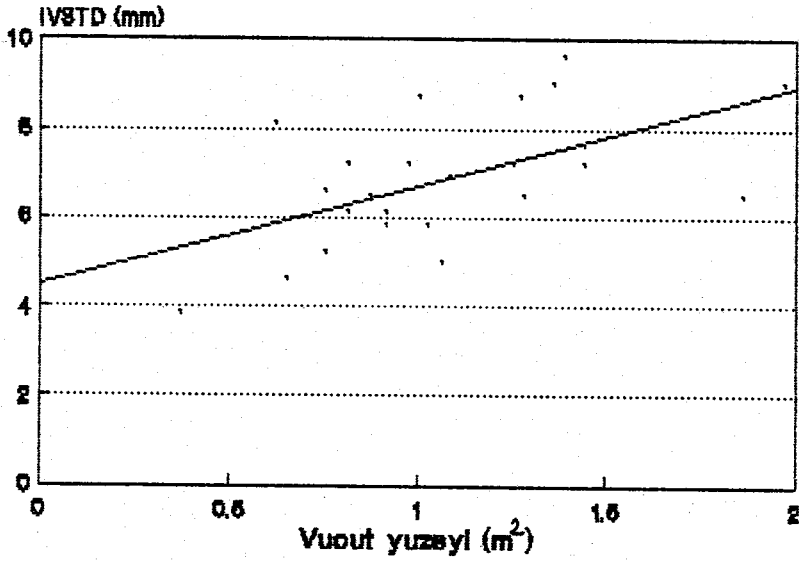




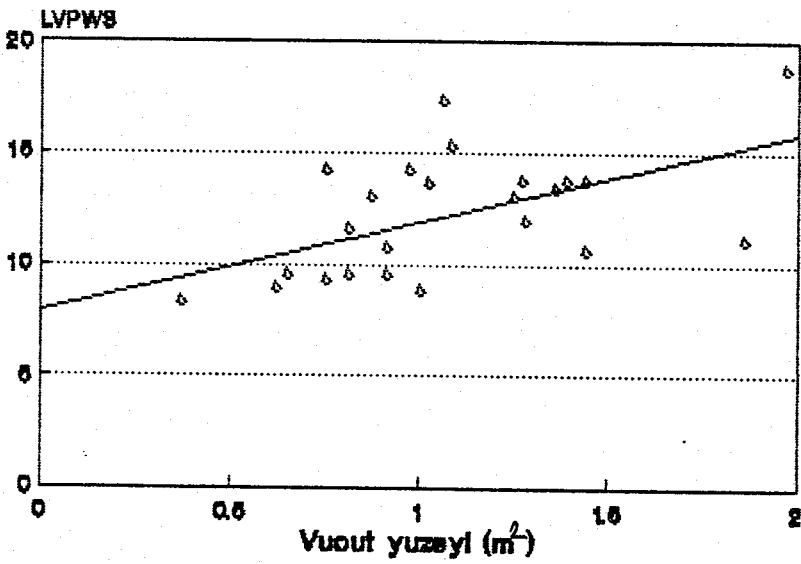
Sekil 13: Beta talasemili grupta ferritin düzeyinin yaşla ilişkisi



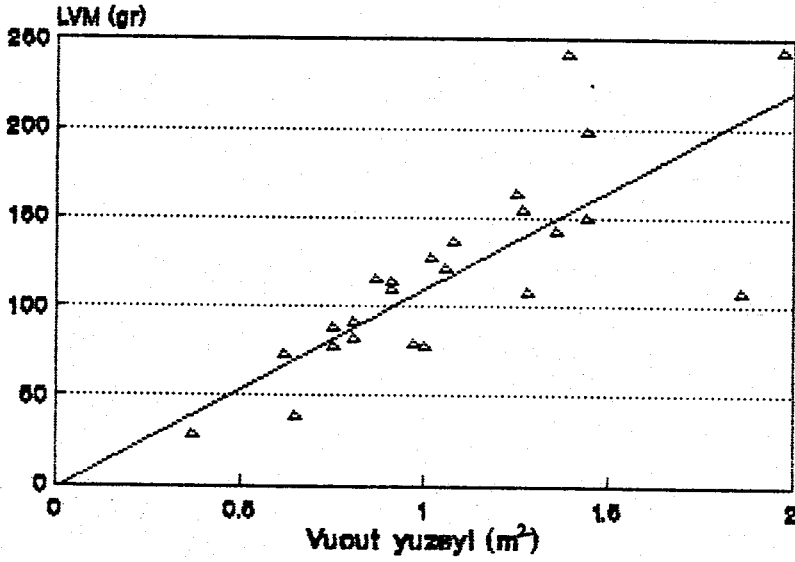
Sekil 14: Beta talasemili olgularda LVIDD 'nin vucut yuzeyiyle ilişkisi



Şekil 15: Beta talasemili olgularda IVSTD 'nin vücut yüzeyiyle ilişkisi



Şekil 16: Beta talasemili olgularda LVPWS 'nin vücut yüzeyiyle ilişkisi



Şekil 17: Beta talasemili olgularda LVM 'nin vücut yüzeyiyle ilişkisi

24. Çalışma grubunda sol ventrikül fonksiyonlarından LVEDV ile LVEDSV ve SI'in ferritin ve kan transfüzyon sıklığıyla; SV ve CO 'un kan transfüzyon sıklığıyla; ET ve MVCF'nin ise Hb, Htc değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptandı. Diğer verilerle sol ventrikül boyutları oranında anlamlı bir korelasyon bulunamadı (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: Çalışma grubundaki hematolojik verilerin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarıyla ilişkisi.

	Hb	Htc	Serum Demir	Total demir bağlama kapasitesi	Ferritin	Kan transfüzyonu sıklığı
LVEDV	r= -0.03 p= >0.05	0.14 >0.05	-0.03 >0.05	-0.10 >0.05	0.51 <0.05	0.51 <0.05
LVESV	r= 0.06 p= >0.05	0.10 >0.05	0.52 <0.05	0.11 >0.05	0.54 <0.05	0.52 <0.05
SV	r= -0.10 p= >0.05	0.10 >0.05	-0.06 >0.05	0.08 >0.05	0.20 >0.05	0.52 <0.01
EF	r= 0.20 p= >0.05	0.10 >0.05	0.22 >0.05	0.12 >0.05	0.12 >0.05	0.11 >0.05
FS	r= 0.04 p= >0.05	0.03 >0.05	0.12 >0.05	0.04 >0.05	0.20 >0.05	0.12 >0.05
CO	r= -0.25 p= >0.05	0.10 >0.05	-0.10 >0.05	0.12 >0.05	0.15 >0.05	0.52 <0.01
CI	r= -0.28 p= >0.05	0.06 >0.05	-0.16 >0.05	0.03 >0.05	0.15 >0.05	0.06 >0.05
SI	r= -0.12 p= >0.05	0.12 >0.05	-0.03 >0.05	0.06 >0.05	0.42 <0.05	0.53 <0.05
MVCF	r= 0.47 p= <0.05	0.44 <0.05	0.11 >0.05	0.04 >0.05	0.15 >0.05	0.20 >0.05
ET	r= 0.42 p= <0.05	0.42 <0.05	0.12 >0.05	0.14 >0.05	0.12 >0.05	0.14 >0.05

25. Hematolojik verilerin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarıyla ilişkisi araştırıldığında, A ve DY2 'nin serum demiri ve kan transfüzyon sayısı ile negatif, AYZ 'nin ise pozitif bir korelasyon gösterdiği saptandı. Diğer verilerle sol ventrikül diyastolik fonksiyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo XXIV).

Tablo XXIV: Çalışma grubundaki hematolojik verilerin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarıyla ilişkisi.

Hb	Htc	Serum Demiri	Total demir bağlama kapasite	Transferrin	Ferritin	Kemik iliğinde depolanmanın derecesi	Kan Transfüzyon sayısı
E r= 0.30 p=>0.05	0.18 >0.05	-0.40 >0.05	0.20 >0.05	0.01 >0.05	-0.21 >0.05	-0.24 >0.05	0.13 >0.05
A r= 0.31 p=>0.05	0.30 >0.05	-0.47 <0.05	0.33 >0.05	-0.05 >0.05	-0.25 >0.05	-0.28 >0.05	-0.42 <0.05
E/A r= 0.12 p=>0.05	0.02 >0.05	0.08 >0.05	0.18 >0.05	0.11 >0.05	0.06 >0.05	0.04 >0.05	0.14 >0.05
AYZ r=-0.01 p=>0.05	0.11 >0.05	0.41 <0.05	0.18 >0.05	-0.13 >0.05	0.34 >0.05	0.31 >0.05	0.41 <0.05
DYZ r=-0.13 p=>0.05	0.10 >0.05	-0.41 <0.05	0.12 >0.05	-0.00 >0.05	-0.29 >0.05	-0.27 >0.05	-0.44 <0.05
DH r=-0.11 p=>0.05	0.10 >0.05	0.16 >0.05	0.11 >0.05	0.04 >0.05	0.14 >0.05	0.12 >0.05	0.16 >0.05

## TARTIŞMA

Hereditör bir anemi olan beta talasemide anormal hemoglobin sentezi nedeniyle eritrositlerin yıkım hızı artmakta ve kronik anemi gelişmektedir (2,3,5,6). Kronik anemi, zamanla miyokardiyal hipoksiye neden olmakta ve kalbi zorlamaktadır (112-116). Kalbi aneminin zararlı etkilerinden korumak için verilen düzenli kan transfüzyonları ise serum demirinde yükselme riskini doğurmaktadır (1-9). Ayrıca kemik iliğinde artan kinetik gereksinim sonucu gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması, bu yükselmeye yardımcı olmaktadır (7-9, 14). Yükselen demir ise başta karaciğer, dalak gibi retiküloendotelyal sistem olmak üzere kalp, akciğer, kemik iliği ve adale dokusunda patolojik olarak depolanmakta, kardiyak, hepatik ve endokrin fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir (1-3,5-8,11,12,16-18,49).

Talaseminin tedavisindeki çeşitli modifikasyonlarla yaşam süreleri uzayan bu hastalarda demir depolanmasının etkileri daha iyi gözlenmeye başlamıştır. Çünkü bu hastalar artık erken dönemde belirginleşen kronik anemiden değil, geç dönemde ortaya çıkan kardiyak siderozise bağlı miyokardiyal disfonksiyondan dolayı kaybedilmektedir (2,3,5-7,10-20). Nitekim 1989 yılında Zurlo (11) ve arkadaşlarınınca İtalya'da yapılan bir çalışmada 1087 vaka retrospektif olarak incelenmiş ve 1965'den önce ölüm oranının daha yüksek olduğu, 1979'dan sonra tedavideki yeni gelişmelerden dolayı ölüm oranının azaldığı, ancak her iki dönemde de ölümlerin en sık nedeninin % 76.8 gibi yüksek bir oranda kardiyak disfonksiyon olduğu bildirilmiştir.

Talasemide ölümlerin çoğunun konjestif kalp yetmezliği ve aritmiden dolayı olması araştırmacıları miyokardiyal disfonksiyonu erken dönemde saptamaya yöneltmiştir (2,3,5,6,10,12,19-34). Yapılan çalışmalarla miyokarttaki demir depolanmasının erken yaşlarda başladığı, klinik olarak kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkmadan önce sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk olabileceği ve bunun noninvaziv yöntemlerle saptanabileceği gösterilmiştir. Hastalığın seyrinde kardiyak fonksiyonların erken dönemde değerlendirilmesi gereği vurgulanmıştır (10-12,15,19-21,24,25,27-34).

Kardiyak disfonksiyonun etyolojisinde rol oynayan kronik anemi ve demir birikiminden hangisinin kalp yetmezliğine öncelikle predispozisyon yarattığını söylemek zordur (23,25,27,29,32,34). Talasemili hastalarda bu iki faktörün kalp üzerindeki etkilerini yorumlayabilmek için olgularımızı kronik demir eksikliği anemisi ve sağlıklı kontrol gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırdık.

Talasemide uzun süreli anemiye cevap olarak önce dakikadaki atım hacmi arttırılmaya çalışılır. Bunun için ventrikül ön yükü ve miyokard kontraktilitesinin artmasıyla birlikte arka yükün azalması gerekir. Bu kompensatuar mekanizmalar sonucu ilk bulgu olarak sistolik üfürüm, taşikardi ve kardiyomegali gelişmektedir (23,27-29,112-116). Lewis (27) ve arkadaşları T. major ve T. intermedialı 23 hastayı incelediklerinde 10 ila 80 arasında kan transfüzyonu alan hastalarda ilk bulgu olarak üfürüm, taşikardi ve kardiyomegali gözlemişlerdir. Ancak bu bulgular diğer nedenlere bağlı herhangi bir kronik anemide de görüldüğünden talasemi için spesifik sayılmamıştır (114,115). Yine de sol ventrikül sistolik

performansının bozulmaya başladığını göstermesi açısından bu vakaların dikkatle izlenmesi önerilmiştir.

Leon (25), Henry (23), Nienhuis (21), Lindinger (32) talasemide kardiyak komplikasyonların adolesan dönemde başladığını, taşikardi ve kardiyomegaliye EKG değişimlerinin de eklendiğini belirtmişlerdir. EKG'de sıklıkla görülen ilk bulgu sol ventrikül hipertrofisidir. Bunu disritmi, ileri dönemlerde ise sağ ventrikül hipertrofisi, ileti bozuklukları ve T dalga anormallikleri izlemektedir (2,3,9,21,23,25,32). 1967'de Schellhammer (18), 4 talasemi majorlu vakanın postmortem incelemesinde ileti yollarındaki skar derecesi ile demir birikimi arasında bir paralellik bulamamış ve kardiyak ritm ile ileti bozukluklarından demirden başka diğer faktörlerin de sorumlu olabileceğini belirtmiştir. Ancak 1979'da Leon (25), talasemili hastalarda kan transfüzyon sayısı 100'ün üzerinde iken, Nienhuis (21) ve arkadaşları ise 200'ün üzerinde iken aritmilerin başladığını bildirmişlerdir. Ayrıca, Buja (17) ve Roberts'in 1971'de yayınladığı bir postmortem çalışmada 100 veya üzerinde kan transfüzyonu almış vakalarda ileti yolları ve miyokardiyumda demir depolandığının görülmesi bu klinik gözlemleri doğrulamıştır.

Olgularımızda üfürüm, taşikardi ve kardiyomegalinin olması kardiyak etkilenmenin başladığını düşündürmektedir. Kardiyomegalisi olan T majorlü olgulardan 10 (% 41.66) 'unun EKG'sinde sol ventrikül hipertrofisinin bulunması, transfüzyon sayısı arttıkça kardiyomegali ve anormal EKG bulgularının görülme ihtimalinin artması da bu etkilenmeyi doğrulamaktadır. Olgularımızda aritmi veya ileti bozukluğu olmamasının nedeni muhtemelen kan transfüzyon



sayısının bütün vakalarda 100'ün altında olmasıydı.

Anemide sistemik damar direncinin azalması sonucu dinlenme halindeyken kardiyak output artar (114, 115). Taşikardi ve kan basıncında düşme gözlenebilir. Valdez-Cruz (31) ve Henry (23) yaptıkları çalışmada genç talasemiklerde anemiye karşı gelişen kompensatuar mekanizma sonucu taşikardi ve kan basıncında düşme gözlemişlerdir. Hastalarımızda düşük kan basıncı ve artan nabız sayısı bu mekanizmanın işlediğini göstermesi açısından önemliydi (Tablo IV).

Demirin patolojik olarak depolandığı başlıca yerlerden biri de kemik iliğidir. Olgularımızda böyle bir depolanmanın olup olmadığını kalitatif olarak araştırdığımızda % 58.3 olguda değişik derecelerde demir depolanması olduğunu gördük. Kemik iliğinde depolanma olan olguların hepsinde kardiyomegali olup, % 71.4 'ünde birlikte EKG anormalliği vardı. Aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Bu bulgu patolojik demir depolanmasının başladığını göstermesi açısından oldukça önemlidir.

Beta talasemide kronik anemi, kan transfüzyonları ile alınan demir ve volüm yüklenmesinin kalp üzerindeki etkilerini ekokardiyografik olarak araştırdığımızda talasemili hastalarda sağlıklı kontrollere göre Interventriküler septum diyastolik kalınlığının (IVSTO) azaldığını, LVPWS, LVIDD, LVM, LVEDV, SV, CI ve kardiyak outputun ise istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını gördük ( $p < 0.05$ ) (Tablo IX, XIII). Demir eksikliği anemisi olan grupla karşılaştırıldığında da LVPWS, LVIDD, LVM, LVEDV, SV, CI, CO, SI talasemili grupta anlamlı derecede artmıştı ( $p < 0.05$ ) (Tablo X, XIV). Interventriküler septum diyastolik

kalınlığının azalması ve sol ventrikül diyastol sonu çapının artması ventriküler genişlemenin olduğunu, LVEDV ile SV ve CO'un artması ise volüm yüklenmesi olduğunu göstermektedir. Çünkü kronik anemide kalbin ön yükünün arttığına bir göstergesi olarak sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDD) artar. LVIDD artarken Frank-Starling mekanizmasına göre sarkomer uzunluğunda artma olmadan diyastol sonu volümün artması (LVEDV) geometrik bir avantaj sağlar. Böylece strok volüm normalin üstünde tutulmaya çalışılır. Kronik anemiye bağlı olarak doku hipoksisi gelişince periferik damar direnci azalır, kardiyak output ve strok volüm artar (27, 113-116). Lewis (29) ve arkadaşları kan transfüzyon sayısı arttıkça kardiyak dilatasyon ve strok volümde artma gözlemişlerdir. Yine Lewis (27) ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada strok indeks ve kardiyak outputda artma saptanmış, gözlenen değişimler ventriküler volüm yüklenmesine bağlanmıştır. 1980'de Ehlers (10) ve arkadaşları inceledikleri 62 T majorlu vakada kardiyak outputda artım yanında strok volümde de artma saptamışlardır. Aynı durum başka çalışmalarla da gösterilmiştir (12, 19, 21-23, 32, 116). Strok volümün artmasından kalbin ön yükü, arka yükü ve miyokardiyal kontraktilitenin değişmesi sorumlu tutulmuştur (10, 12, 21-23, 27, 29, 32). Olgularımızda da aynı değişimlerin gözlenmesinden volüm yüklenmesi ve miyokardiyal kontraktilite değişimleri sorumlu olabilir. Lewis (25), Henry (23), Nienhuis (21), Eker (22) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise bu değişimlere ek olarak sol ventrikül arka duvar kalınlığında ve sol ventrikül kitlesinde artma saptanmıştır. Bu artımdan demirin miyokardiyal infiltrasyonu sorumlu tutulmuş ve yaşayan hastalarda sonraları progresif

dilatasyon geliştiği gözlenmiştir. Olgularımızda sol ventrikül arka duvar kalınlığının ve sol ventrikül kitlesinin her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olması miyokardiyal demir depolanması lehine yorumlanabilir. Ancak ventriküler genişleme ve hipertrofi volüm yüklenmesi ve kronik anemiye karşı gelişen kompensatuar mekanizmalar olup miyokardiyal kontraktilitenin bozulduğunu göstermeyebilir.

Çalışmamızda talasemili olgularda; sağlıklı grup yanında kronik demir eksikliği anemisi olan gruba göre de LVPWS, LVIDD, LVM, LVEDV, SV, CI, CO, SI'in anlamlı derecede artmış olması ( $p<0.05$ ), kronik anemiye bağlı kompensatuar mekanizma-lar yanında demir depolanmasının da etkilerinin olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca kemik iliğinde demir depolanmasının olduğu grupta sol ventrikül kitlesi (LVM), LVIDD, LVIDS, LVEDV, LVESV, CO, SV'nin anlamlı derecede farklı bulunması ( $p<0.05$ ) (Tablo XII, XVI) bu fikri desteklemektedir.

Engle (16) ve arkadaşlarının yaptığı histopatolojik çalışmada demir depolanması ve miyokardiyal hasar olmasına rağmen geç döneme kadar sol ventrikül sistolik fonksiyonları-nın korunduğu gösterilmiştir. MVCF, FS, ET kronik anemiye bağlı hemodinamik değişimlerden etkilenen parametrelerdir. EF ise vücut ölçülerinden bağımsız olup sol ventrikül fonksiyonun iyi bir göstergesidir (101-109,112-116). Olgularımızda ejeksiyon fraksiyonu normaldi. Lewis (27), Ehlers (10), Leon (25), Canale (12) ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada EF'yi istirahette iken normal bulmuşlardır. Leon (25) ve arkadaşları 100 ve üzerinde kan transfüzyonu alan hastalarda egzersiz esnasında EF'yi düşük saptamışlardır. Henry

(23) ve ark ise istirahatte iken ejeksiyon fraksiyonu düşük saptanan dört hastanın 6 ay içinde eksitus olduğunu gözlemiş ve istirahatte iken EF 'nin düşük saptanmasını kötü prognoz işareti olarak kabul etmişlerdir. Bu bilgilere göre Olgularımızda istirahatte iken EF 'nin normal olması ventriküler dilatasyon ve hipertrofiye rağmen sol ventrikül fonksiyonlarının korunabildiğini göstermektedir.

Kan transfüzyon öncesi veriler, tranfüzyondan sonraki verilerle karşılaştırıldığında IVSTD, LVIDD, LVIDS, IVESV, SV, ET, MVCF, kan transtüzyonundan sonra anlamlı derecede artmış, IVSTS, LVPWS ve LVPWD azalmıştır (Tablo XI, XV). Sol venrikül arka duvar kalınlığı, Hb değeri ve kan tranfüzyon sayısından, diğer değişkenler ise sadece kan transfüzyon sayısından etkilenmektedir (Tablo XXII, XXIII). Dolayısıyla volüm yüklenmesinden sonra gözlenen bu değişmeler beklenen bir sonuç olup Henry (23) ve ark 'nin yaptığı çalışma sonuçlarına paralellik göstermektedir.

Leon (25) ve arkadaşları M-mode ekokardiyografi ile miyokard fonksiyonları normal olan hastalara (EF NORMAL) radyonükleid sineangiografi yaptıklarında bazı anormalliklerin olduğunu göstermişlerdir. M-mode ekokardiyografinin dezavantajı tek boyutlu ve sadece istirahatte uygulanabilir olmasıdır (101-111). Çünkü bir yakınması olmayan çoğu hastada egzersiz esnasında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir (10, 12, 21, 23). Ancak Doppler ekokardiyografi ile istirahatte iken diyastolik fonksiyonların gelişilebilmesi ve bulunan sonuçların sineanjiografi ile uyum göstermesi önemli bir üstünlüktür (107, 110, 111). Olgularımızda istirahatte EF normalken diyastolik fonksiyonlara

bakıldığında demir eksikliği anemisi olan gruba göre erken diyastolik akım hızı (E) ve geç diyastolik akım hızı (A) azalmış, akım hızının deselerasyon zamanı (DYZ) ise kısalmıştı. Sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, yine E ve A azalmış, akım hızının akselerasyon zamanı (AYZ) uzamıştı. Literatürde sadece Lewis(29) ve arkadaşlarınınca yapılan bir çalışmada sol ventrikül pik dolma oranı ve erken diyastolde sol ventrikül dolma paterni hesaplanarak, erken diyastolde anormal diyastolik dolma paterninin olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer olarak E ve A'nın azalması sol ventrikül diyastolik basıncının arttığını gösteriyor. Yine yavaş akselerasyon ve hızlı deselerasyon sol ventrikül diyastolik kompleansının bozulmaya başladığına işaret etmektedir. Bu bozulmanın serum demiri ve kan transfüzyon sayısı ile artması ise miyokardiyal demir birikimi lehine yorumlanabilir (Tablo XXIV).

Miyokardiyal yapı ve perfüzyon anormalliklerini tanımda histogramın önemi giderek artmaktadır (131-134). Miyokarttan elde edilen düşük amplitüdü ekoların kantitatif değerlendirilmesi miyokardiyal striktür ve perfüzyon anormalliklerini tanımlamada yararlı olabilen ultrasonik doku örnekleridir (130-133). Miyokarttan elde edilen anormal integre ultrasonik geri yansıma değişiklikleri, miyokardın perfüzyonu ve fiziksel yapısındaki gerçek değişimleri yansıtır. Integre geri yansımadaki siklik varyasyon, dokunun boyutlarından çok intrinsek akustik ölçümlere olan doku duyarlılığına bağlanmıştır. Integre geri yansımalarındaki sistolik ve diyastolik siklik varyasyon bütün normal kişilerde vardır. Siklik varyasyonun kaybolması konjestif kardiyomiyopatiyi düşündürmektedir (130-132). Hipertrofik kardiyomiyopatide ise

sistoldeki integre geri yansıma artmaktadır. Aynı durumun miyokardiyal hipoksi ve pasif ventriküler distansiyonda da gözlemlendiği bildirilmiştir (134). Talasemide demirin kalp dokusunda patolojik şekilde depolanması sonucu önce hipertrofik, daha sonra dilate kardiyomiyopati geliştiği bilinmektedir (21,23-25).

Çalışmamızda, beta talasemili olgularla kontrol gruplarının histogram değerleri siklik varyasyon göstermiş, sistolde yüksek olan değerler diyastolde düşmüştür (Tablo XX). Ancak sistoldeki değerlerin kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede artmış olması ( $p < 0,05$ ), miyokardiyal değişimlerin başladığını gösterebilir. Ayrıca kemik iliğinde demir depolanmasının olduğu grupta sistoldeki histogram değerinin olmayan gruptan yüksek saptanması ( $p < 0,05$ ) da miyokardiyal depolanmayı destekleyebilir. Talasemide günümüze kadar histogramla ilgili çalışma yapılmamış olup vakalarımızın ileri yaşlarda bu yönden değerlendirilmesinin miyokardiyal yapı değişiklikleri hakkında ayrıntılı bilgi verebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda kan transfüzyon sıklığıyla ekokardiyografideki anormal bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olması (Tablo XXII, XXIII, XXIV), ( $p < 0,05$ ), ( $p < 0,01$ ) talasemide demir depolanmasının erken yaşlarda başladığını gösteren çalışmalarını desteklemektedir (2,3 -7,10-34).

Talasemi majorlül hastaların hepsi hematolojik yönden takip edilen Fe, Fe bağlama kapasitesine göre desferrioksamin verilen vakalar olduğu için erken ve geç dönemde demir şelasyon tedavisine başlanmasının kardiyak fonksiyonu ne derecede etkilediği konusunda yorum yapmak güçtür. Ancak bu konunun önemi bir çok çalışma ile (13, 14, 73, 76-85) vurgulanmış olup 1980 'de Propper ve

arkadaşları 10 yaşından sonra başlanan demir şelasyon tedavisinin kardiyak sorunları önlemede ve geriye döndürmede etkili olmadığını bildirmişlerdir. Ancak Freeman (26) ve Link (100), desferriksaminin kardiyak hücrelerini demir depolanmasından koruduğu gibi, önceden demir yüklenen hücrelerde demire bağlı hasar ve disfonksiyonu da geriye çevirebildiğini göstermişlerdir. 1985 'de Wolfe (79) ve arkadaşları ise Propper ve arkadaşlarının çalışma grubunda karşılaştırılabilir olarak yaptıkları çalışmanın sonucunda düzenli desferriksamin alan hastaların almayanlara oranla daha az kardiyak disfonksiyon gösterdiğini saptadılar. Sonuç olarak desferriksaminin kan transfüzyonlarının başlamasıyla birlikte kullanıma girmesinin uygun olduğunu bildirilmektedir (2,3,5,6,13,14,26,73,76-85). Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre erken yaşta başlayan kardiyak tutulum nedeniyle de aynı görüşü desteklemekteyiz.

Sonuçlarımız beta talasemide çocukluk çağında bile klinik bulgudan da bazı sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk olabileceğini ve bunun ekokardiyografiyle saptanmasının oldukça kolay olduğunu, sadece ekokardiyografi ile saptanamayan bazı bozuklukların ise diğer ekokardiyografi ile ortaya çıkarılabileceğini göstermiştir. Bu nedenle talasemili hastalarda kardiyak inceleme sık aralıklarla yapılmalıdır ve mümkünse ekokardiyografiyle desteklenmelidir. Özellikle serum ferritini yüksek, toplam kan transfüzyon sayısı giderek artan hastalarda dikkatli ve yakın izlemin gerekli olduğuna inanıyoruz.

Miyokardiyal demir depolanma riski altındaki bu hastalarda kardiyak yapı ve fonksiyon değişimlerini erken dönemde saptamada ve seri olarak ekokardiyografi uygun, güvenilir, noninvaziv bir yöntemdir.

## SONUÇLAR

Beta talasemide sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarındaki değişimi incelemek amacıyla yapılan bu çalışmada şu sonuçlara varıldı:

1. Beta talasemili olguların 16 'sında (% 66.66) da telekardiyogramda kardiyomegali, 10 ' (% 41.66) olgunun EKG'sinde sol ventrikül hipertrofisi gözlemlendi. Kan transfüzyon sayısı arttıkça kardiyomegali görülme ihtimalinin arttığı gözlemlendi.
2. Periferik yaymadaki normoblastlarda ve kemik iliğinde kalitatif olarak değişik derecelerde demir depolandığı görüldü. Kemik iliğinde demir depolanması arttıkça kardiyomegali ve EKG anormalliği görülme ihtimalinde de artım izlendi.
3. Sol ventrikül boyutları incelendiğinde LVPWS, LVIDD, LVM 'nin kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, IVSTD'nin azaldığı görüldü. LVPWD, LVIDS, IVSTS'de farklılık saptanmadı.
4. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarından LVEDV, SV, CI, CO, SI kontrollere göre artarken, LVESV, EF, FS, MVCF, ET kontrol grubundan farksız bulundu.
5. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları incelendiğinde E ve A'nın azaldığı, AYZ 'nin uzadığı, DYZ'nin kısaldığı, E/A oranı ve DH'nin ise değişmediği görüldü.
6. Histogram değerleri incelendiğinde beta talasemili grupta sistoldeki integre geri yansımanın sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı saptandı.
7. Kemik iliğinde demir depolanmış talasemili olgularda sol ventrikül kitlesi (LVM), LVIDD, LVIDS, LVEDV, LVESV, CO, SV'in depolanmanın



olmadığı gruba göre anlamlı derecede arttığı gözlemlendi. Ayrıca sistoldeki histogram değerinin kemik iliğinde demir depolanan grupta daha yüksek olduğu saptandı.

B. LVIDD, LVPWS, LVM, IVSTD 'nin vücut yüzeyi ve kan transfüzyon sayısı ile; LVEDV, LVESV, SI'in kan transfüzyon sayısı ve ferritin düzeyi ile; ferritin düzeyinin yaşla; SV ve CO'un kan transfüzyon sayısı ile; ET ve MVCF'nin Hb, Htc ile; AYZ'nin serum demir ve kan transfüzyon sayısı ile pozitif, A ve DYZ'nin ise serum demir ve kan transfüzyon sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Bulguların kan transfüzyon sayısı ve hematolojik verileriyle diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

## ÖZET

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bölümü' nde beta talasemi tanısıyla izlenen 24 hasta ile 24 sağlıklı çocuk ve 24 kronik demir eksikliği anemisi olan olguda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, histogram değerleri incelendi. 2-18 yaşları arasında 24 beta talasemili (18 T.major, 3 T.intermedia, 3 T.minör) olgunun 16'sında (% 66.66) kardiyomegali saptandı. On 41.66) olguda EKG' de sol ventrikül hipertrofisi gözlemlendi.

M-mode verileri karşılaştırıldığında beta talasemili hastaların diğer kontrol gruplarına göre LVPWS, LVIDD, LVM, LVEDV, SV, CI, SI' in istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı IVSTD' nin kısaltıldığı görüldü ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). Doppler ekokardiyografide mitral kapak akım örneği incelenerek sol ventrikül diyastolik fonksiyonu karşılaştırıldı. Mitral kapakta erken ve geç diyastolik akım hızının kısaltıldığı, akım hızının akselerasyon zamanının uzadığı ve deselerasyon zamanının kısaltıldığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Histogram değerleri incelendiğinde beta talasemili grupta sistoldeki integre geri yansıma zamanının sağlıklı gruba göre anlamlı derecede arttığı saptandı ( $p < 0.05$ ). Kronik iliginde demir depolanması gözlenen talasemili olgularda sol ventrikül boyut, fonksiyon ve histogram değerleri olmayanlara göre anlamlı derecede farklı bulundu ( $p < 0.05$ ). Beta talasemili olguların ekokardiyografi bulguları demir eksikliği anemisi olan grupla karşılaştırıldığında LVIDD, LVPWS ve sol ventrikül kitlesinin talasemili grupta anlamlı derecede arttığı görüldü ( $p < 0.05$ ). Sol ventrikül sistolik fonksiyonları karşılaştırıldığında LVEDV, SV, CI ve strok indeks talasemili grupta artmıştı ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları incelendiğinde talase-  
mili grupta erken ve geç diyastolik akım hızının azaldığı, akım  
hızının deselerasyon zamanının kısaldığı görüldü ( $p < 0.05$ ).

Sonuçlarımız beta talasemide çocukluk çağında bile klinik  
bulgu olmadan, bazı sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olabile-  
ceğini ve miyokardiyal değişimlerin başlayabileceğini göstermiştir.  
Miyokardiyal demir depolanma riski altındaki bu hastalarda kardiyak  
yapı ve fonksiyon değişimlerini erken dönemde saptamada ve seri  
takipte ekokardiyografi uygun, güvenilir, noninvaziv bir yöntemdir.

## KAYNAKLAR

- 1- Cooley TB, Lee F. Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am pediatr Soc* 37:29-42, 1925.
- 2- Nienhuis AW, Wolfe L. The thalassemias : Disorders of hemoglobin synthesis. Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology in infancy and childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1987, p:699-778
- 3- Nienhuis AW, Benz EJ, Propper R et al. Thalassemia major : Molecular and clinical aspects. *Ann intern Med* 91: 888-97, 1979.
- 4- Whipple GH, Bradford WL. Racial or familial anemia of children associated with fundamental disturbances of bone and pigment metabolism. *Am J Dis Child* 44:336-65,1932.
- 5- Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassemia syndromes* (3rd ed) Boston: Blackwell Scientific Publications, 1981.
- 6- Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. (8th ed) Philadelphia: Lea & Febiger, 1981, p:804.
- 7- Pippard MJ, Weatherall DJ. Iron absorption in nontransfused iron-loading anemias: Prediction of risk for iron-loading and response to iron chelation treatment in beta thalassemia intermedia and congenital siderablastic anemias. *Haematologica* 17 :17-24, 1984.
- 8- Pippard MJ, Callender ST, Warner GT. Iron absorption and loading in beta thalassemia intermedia. *Lancet* 2:819-21 1979.
- 9- Frigeno R, Meta Q, Passiu G et al. Iron overload and lysosomal stability in  $\beta^0$ -thalassemia intermedia and trait: Correlation between serum ferritin and serum N-acetyl- $\beta$ -D glucosaminidase levels. *Scand J Haematol* 33:252-5, 1984.
- 10- Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 344:397-404, 1980.
- 11- Zurlo MG, Stefano PD, Pignatti CB et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1:27-9,1989
- 12- Canale C, Terrachini V, Vallebona A: Thalassemic Cardiomyopathy. Echocardiographic difference between major and intermediate thalassemia at rest and during isometrik effort: Yearly follow-up. *Clin Cardiol* 11:463-71, 1988.
- 13- Nienhuis AW, Henry W, Peterson DT. Evaluation and treatment of chronic iron overload. Zaino EC, Roberts RH(eds). *Chelation*

- therapy in chronic iron overload. Miami :Symposium Specialist Inc, 1977, p:1-16 .
- 14- Modell B, Berdaukas V. The clinical approach to thalassemia. New York:Grune stratton, 1984.
  - 15- Engle MA. Cardiac involvement in Cooley's anemia Ann NY Acad Sci 119:694-702, 1964.
  - 16- Engle MA, Erlandson M. Late cardiac complications of chronic, severe retractorly anemia with hemochromatosis. Circulation 30:698-704, 1964.
  - 17- Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. Am J Med 51:209-21, 1971.
  - 18- Schellhammer PF, Engle MA, Hangstrom JW. Histochemical studies of the myocardium and conduction system in acquired iron-storage disease. Circulation 35:631-7, 1967.
  - 19- Mohan JC, Reddy KS. Thalassemic cardiopathy:Current concepts. Indian J Pediatr 51:333-6, 1984.
  - 20- Yoe H, Mra R, Nyunt KM. Cardiac abnormalities in the thalassemia syndromes. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 15 :414-21 , 1984.
  - 21- Nienhuis AW, Griffith P, Starwczynski H et al. Evaluation of cardiac function in patients with thalassemia major . Ann NY Acad Sci 344:384-95, 1980.
  - 22- Eker R, Zölfikar B ve ark. Talasemi majorde sol ventrikül boyutlarının ve fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi (Baskıda).
  - 23- Walter HL, Nienhuis AW, Wiener M et al. Echocardiographic abnormalities in patients with transfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. Am J Med 64:547-56, 1978.
  - 24- Kremastinos DT, Toutouzas PK, Vysoulis GP et al. Iron overload and left ventricular performance in beta thalessemia. Acta Cardiol 39 :29-40, 1984 .
  - 25- Leon MB, Borer JS, Bacharach SL et al. Detection of early cardiac dysfunction in patients with severe beta thalassemia and chronic iron overload. N Eng J Med 301:1143-8, 1979.
  - 26- Freeman AP, Giles RW, Berdoukas VA et al. Early left ventricular dysfunction and chelation therapy in thalassemia major. Ann Int Med 99 :450-4, 1983.
  - 27- Lewis BS, Rachmilewitz EA, Amitai N et al. Left ventricular function in beta-thalassemia and the effect of multiple transfusion. Am Heart J 96:636-45, 1978.

- 28- Ehlers KH, Levin AR, Klein AA et al. The cardiac manifestation of thalassemia major: natural history, noninvasive cardiac diagnostic studies and results of cardiac catheterization. Engle MA (ed). Pediatric Cardiovascular disease. (Cardiovascular clinics 1112), Philadelphia: FA Davis Company, 1981, p:171.
- 29- Lewis BS, Lewis N, Dagan I et al. Studies of left ventricular function in anemia due to beta-thalassemia. *Isr J Med Sci* 18:928-34, 1982.
- 30- Borow KM, Propper R, Bierman FZ et al. The left ventricular end-systolic pressure-dimension relation in patients with thalassemia major. A noninvasive method for assessing contractile state. *Circulation* 66:980-5, 1982.
- 31- Valdez-Cruz LM, Reinecke C, Rudkovski M et al. Preclinical abnormal segmental cardiac manifestation of thalassemia major in children on transfusion-chelation therapy: Echocardiographic alterations of left ventricular posterior wall contraction and relaxation patterns. *Am Heart J* 104:505-11, 1982.
- 32- Lindinger A, Graf N, Hoffmann W. Kardiale dysfunktion bei kindern mit thalassemia major. *Klin pädiatr* 200:102-7, 1988.
- 33- Fonzo K, Meloni L, De Virgilis S et al. Rilievi echocardiografici in talassemia in età infantile. *Boll Soc H Card* 23:193-5, 1979.
- 34- Sapoznikov D, Lewis N, Rachmilewitz EA et al. Left ventricular filling and emptying patterns in anemia due to beta thalassemia. *Cardiology* 69 :276-87, 1982.
- 35- Özsoylu Ş, Malik SA. Incidence of alpha-thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr* 24 :235-44, 1982.
- 36- Altay Ç, yetkin J, özsoylu Ş et al. Hemoglobin S and some other hemoglobinopathies in Eti Turks. *Hum Hered* 28 :56-61, 1978.
- 37- Gürgey A: Talasemi ve hemoglobinopatilerde yeni görüşler. Ankara: TÜBİTAK, 1986.
- 38- Arcasoy A, Çavdar A, Cin Ş ve ark. Türkiye'de talasemi ve anormal hemoglobin insidansı. Ankara: TÜBİTAK, 1978.
- 39- özsoylu Ş, Şahinoğlu M, Haemoglobinopathy survey in an Eti Türk village. *Hum Hered* 25 :50-9, 1975.
- 40- Topal B, Altay Ç. The incidence of beta thalassemia in Denizli. "3th Meeting of mediterranean Blood Clup, 11-15 April, Antalya, Turkey, 1979.
- 41- Aksoy M. Hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin* 9:209-15, 1985

- 42- Altay G, Gurgey A. Clinical and haematological evaluation of B-thalassaemia intermedia with increased HbF and HbA2 in heterozygotes  $\beta$  thalassaemia intermedia J Med Genet 22 : 205-11, 1985.
- 43- Altay G, Gurgey A. Distribution of hemoglobinopathies in Turkey. Turk J Pediatr 28:219-29, 1986.
- 44- Aksoy M, Kutlar A, Kutlar F et al. Survey on haemoglobin variants, B-thalassaemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haptoglobin types in Turks from Western Thrace J Med Genet 22 :288-90 ,1985.
- 45- Wollman LJ Transfusion therapy in Cooley 's anemia:Growth as related to longe-range hemoglobin levels. A progress report. Ann N Y Acad Sci 119:736-47, 1964.
- 46- Schorr JB and Radel E. Transfusion therapy and its complications in patients with Cooley's anemia. Ann N Y Acad Sci 119:708-11,1964.
- 47- Beard ME, Necheles TF, Allen DM. Intensive transfusion therapy in thalassaemia major. Pediatrics 40 :911-5 ,1967.
- 48- Piomelli S, Donaff SJ, Becker MH Prevention of bone malformation and cardiomegaly in cooley's anemia by early hypertransfusion regimen. Ann NY Acad Sci 165 :427-36,1969.
- 49- Fink H. Transfusion hemochromatosis in Cooley's anemia. Ann NY Acad Sci 119:680-4 ,1964.
- 50- Heywood JD, Karon M Amino acid incorporation in to alpha and beta chains of hemoglobin by normal and thalassaemia reticulocytes. Science 146:530-7 ,1964.
- 51- Bargellesi A, Pontremali S. Absence of beta globin synthesis in homozygous beta thalassaemia. Eur J Biochem 1 :73-9 ,1967.
- 52- Polliack A, Yataganas P. An electron-microscopic study of the nuclear abnormalities and erythroblasts in beta-thalassaemia major. Br J Haematol 26 :201-4 ,1974.
- 53- Nathan DG : Thalassaemia. New Eng J Med 286 :586-94 ,1972
- 54- Nathan DG, Stossel TB Influence of hemoglobin precipitation of erythrocyte metabolism in alpha and beta thalassaemia. J Clin Invest 48 : 33-41 ,1969
- 55- Giardini O, Contani A. Vitamin E therapy in homozygous beta thalassaemia. N Eng J Med 305 :644 ,1981.
- 56- Miniero R, Piga A, Luzzatto I, Galbutti V. Vitamin E and beta thalassaemia. Haematologica 68 :562-3 ,1983.

- 57- Ellis JT, Schulman I. Generalized siderosis with fibrosis of liver and pancreas in cooley's (mediterranean) anemia with observations on the pathogenesis of the siderosis and fibrosis. *Am J Pathol* 30:287-91, 1954.
- 58- Canale VC, Steinherz P, New M et al : Endocrine function in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 232:333-45, 1974.
- 59- Saenger D, Schwartz E, Markenson Al et al. Depressed serum somatomedin activity in beta thalassemia. *J Pediatr* 96 :214-8, 1980
- 60- Sanotis VD, Zurlo MG, Senesi E et al .insulin dependent diabetes in thalassemia. *Arch Dis Child* 68:58-62, 1988.
- 61- Fiorillo A, Farina V, Dimaio S et al. Myocardial dysfunction in two hypothyroid twins with thalassemia major. *Acta pediatr Scand* 78:455-7, 1989.
- 62- Sabato AR, Sanctins VD. Atti G et al. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassemia major. *Arch Dis Child* 58:120-7, 1983.
- 63- Mills SR, Doppman JL. Computed tomography in the diagnosis of disorders of excessive iron storage of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 1 :101-4, 1977.
- 64- Long JA, Doppman JL. Computed tomographic analysis of beta-thalassemia syndromes with hemochromatosis: Pathologic findings with clinical and laboratory correlations. *J comput Assist Tomog* 4 :159-65, 1980.
- 65- Early A, Valman HB, Altman DG et al. Microcytosis, iron deficiency, and thalassemia in preschool children. *Arch Dis child* 65:610-4, 1990.
- 66- Cross JN, Morgan OS, Gibs WN et al. Spinal cord compression in thalassemia. *J Neurol Neurosurg Psych* 40 :1120-22, 1977.
- 67- Brancati C, Baglioni C. Homozygous beta delta thalassemi (beta-delta microcythaemia). *Nature* 212 :262-4, 1966.
- 68- Tsistrakis GA, Amarantos Sp. Homozygous beta delta thalassemia. *Acta Haematol* 51:185-7, 1974.
- 69- Stamatoyannopoulos G. Gamma-thalassemia. *Lancet* 2:192-4 1971.
- 70- Freidman S, Schwartz E, Ahern E et al. Variation in globin chain synthesis in hereditary, persistence of fetal hemoglobin. *Br J Heamatol* 32 :357-64, 1976.
- 71- Perase L, Manganelli G. 11 primocasodi HbC-thalassemia decritto in Italia. *Heamatologica* 46:211-3, 1961.



- 72- Göksel V, Tartaroglu N. Hemoglobin-C th assemia bei wei Geschwistern von weisser rause. Lehmann H, Betke K(eds), Haemoglobin colloquim. Stuttgart: Georg Thieme verlag 1961, p:55-7.
- 73- Graziono JH, Piomelli S, Hilgartner M et al. Chelation therapy in beta-thalassemia major. The role of splenectomy in achieving iron balance. J pediatr 99 : 695- 9 ,1981.
- 74- Eraklis AJ, Kevy SV, Diamond LK, Gross RE. Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood . N Eng J Med 276 : 1255- 9 ,1967.
- 75- Cohen A, Markenson AL, Schwartz E. Transfusion requirements and splenectomy in thalassemia major. J Pediatr 97 : 100-2 ,1980.
- 76- Modell CB: Total management of thalassemia major. Arch Dis Child 52 : 489-97 ,1977.
- 77- Weiner M, Kartpatkin M, Hart D et al. Cooley's anemia : High transfusion regimen and chelation therapy, results and perspective. J pediatr 92 : 653-8, 1978.
- 78- Propper RD, Button LN, Nathan DG : New approaches to the transfusion management of thalassemia. Blood 55 : 55-60 ,1980.
- 79- Wolfe L, Olivien N, Sallan D et al. Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. N Eng J Med 312 : 1600- 3, 1985.
- 80- Grisaru D, Goldfarb AW, Gotsman MS et al. Deferoxamine improves left ventricular function in  $\beta$ -thalassemia. Arch intern Med 146 : 2344-9, 1986.
- 81- Cohen A, Martin M, Schwartz E. Depletion of excessive liver iron stores with desferrioxamine. Br J Haematol 58 : 369-73, 1984.
- 82- Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV et al. Iron state and hepatic disease in patients with thalassemia major, treated with longterm subcutaneous desferrioxamine J Clin Pathol 140 : 1353-9, 1987.
- 83- Graziano JH, Markenson A, Miller D et al Chelation therapy in  $\beta$ -thalassemia major. I. Intravenous and subcutaneous deferrioxamine. J Pediatr 92 : 648-52, 1978.
- 84- Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML et al. Prolonged survival in patients with betathalassemia major treated with deferrioxamine. J Pediatr 118 : 540-5, 1991.

- 85- Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 232 : 201-5 ,1974.
- 86- Propper R, Clarke D, Nathan DG. Cooley's anemia the effect of supertransfusion and nightiy subcutaneous desferal on the development of cardiac disease. *Blood* 60 : 571-5 1982.
- 87- Lubhy AL, Cooperman JM. Folic acid deficiency as a limiting factor in the anemia of thalassemia major. *Blood* 18 : 786-9,1961.
- 88- Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE et al. Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet* 2 : 227-9,1982.
- 89- Veita R, Papayannopoulou T. Treatment of baboon with vinblastine : Insights into the mechanism of pharmacologic stimulation of HbF in the adult. *Blood* 66 : 456-9 ,1985.
- 90- Eglitis M, Kantoff P, Gilboa F et al. High efficiency gene transfer into the stem cells of mice. *Science* 230 : 1395-8 ,1985.
- 91- Huebers HA, Finch CA. Transferrin physiological behaviour and clinical implications. *Blood* 64 : 763-7 ,1984.
- 92- Jacobs A. Low molecular weight intracellular iron transport compounds. *Blood* 50 : 433-9 ,1977
- 93- Seymour CA, Peters TJ. Organelle pathology in primary and secondary hemochromatosis with special reference to lysosomal changes. *Br J Haematol* 40 : 239-53 ,1978.
- 94- Bothwell TJ, Finch CA. Iron metabolism. Boston : Little Brown & G. 1962, p:1-440.
- 95- Saraya AK, Kuman R, Choudhry VR et al. A study of serum ferritin in beta thalassemia. *Am J Clin Pathol* 84 : 103-7, 1985.
- 96- Schettini F, Mautone A, Cavallo L et al. Delayed decrease in serum ferritin in polyt ransfused children with thalassemia major after continous subcutaneous infusions of desferrioxamine. *Acta Haemat* 66:96-101,1981.
- 97- Virgilis D, Sanna G, Cornacchia G et al Serum ferritin, liver iron stores, and liver histology in children with thalassemia. *Arch Dis Child* 55 : 43-5, 1980.
- 98- Brittenham GM Farrell DE, Harris JW et al. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Eng J Med* 307 : 1671-5 ,1982.
- 99- Brasch R, Westby G, Gooding CA, Koerper MA. Magnetic resonance

imaging of transfusion hemosiderosis complicating thalassemia major. *Radiology* 150 : 767-71, 1984.

- 100- Link G, Pinso A, Hershko C. Heart Cells in culture : A model of myocardial iron overload and chelation. *J lab clin med* 106 : 147-53, 1985.
- 101- Feigenbaum H. Echocardiographic measurements and normal values. Feigenbaum H(ed). *Echocardiography*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986, p: 621-38.
- 102- Gibson DG, Brawn D. Measurement of instantaneous left ventricular dimension and filling rate in man using echocardiography. *Br Heart j* 35:1141-9, 1973.
- 103- Mayer RA, Stockert J, Kaplan S. Echographic determination of left ventricular volumes in pediatric Patients. *Circulation* 51:297-303, 1975.
- 104- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58:1072-83, 1978.
- 105- Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA et al. Left ventricular compliance: Mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 38:645-53, 1976.
- 106- Lewis BS, Gotsman MS. Current concepts of left ventricular relaxation and compliance. *Am Heart J* 99:101-12, 1980.
- 107- Daniels D, Knecht SD, Dort AV et al. The usefulness of Echo-Doppler in pediatric cardiology. *Acta Paediatr scand suppl* 329:108-10, 1986.
- 108- Garrard CL, Weissler AM, Dodge HT. The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation XLII*: 455-62, 1970.
- 109- Snider R. Use and abuse of the echocardiogram. *Ped clin North Am* 31:1345-66, 1984.
- 110- Miyateke K, Okamoto M, Kinoshita N et al. Clinical application of a new type of real time two-dimensional flow imaging system. *Am J Cardiol* 54:857-68, 1984.
- 111- Sahn DJ. Real time two-dimensional Doppler Echocardiographic flow mapping. *Circulation* 71:849-53, 1985.
- 112- Coultz W, Eubig C, Jerath R et al. Myocardial function during exercise in sickle cell anemia. *Pediatr Cardiol* 2:167-71, 1982.
- 113- Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med*

- 60 :968-72, 1976.
- 114- Duke M, Abelman WH. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation* 39:503-15, 1969.
- 115- Levine HJ, Wolk MJ, Keete JF et al. Myocardial mechanics and energetics in experimental iron-deficiency anemia. *Am J Physiol* 232:470-7, 1977.
- 116- Ross J, Mc Cullagh WH. Nature of enhanced performance of the dilated left ventricle in the dog during chronic volume overload. *Circ Res* 30:549-56, 1972.
- 117- Iskandrian AS, Heo J, Segal BS, Askenase A. Left ventricular diastolic function: Evaluation of radionuclide angiography. *Am Heart J* 115 :924-9, 1988.
- 118- Lin SL, Tak T, Kawaniski DT et al. Comparison of Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular diastolic properties in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 62 :882-6, 1988.
- 119- Mostelled RD simplified calculation of body-surface areas(letter). *N Eng J Med* 317 :1098, 1987.
- 120- Leatham A. Systolic murmurs. *Circulation* 17:601-3, 1958.
- 121- Culling CFA, Allison RT, Barc WT. *Cellular Pathology Technique* (4th ed). London: Butter Wort & Co Ltd, 1985, p:279.
- 122- Kunesh J, Small LL. *Clin Chem* 16: 148-50, 1970.
- 123- Valberg L. Plasma ferritin concentrations. Their clinical significance and relevance to patient care. *J Can Med As* 122:1240-7, 1980.
- 124- Behram RE, Vaughan VC. Evaluation of the cardiovascular system. *Textbook of pediatrics* (13th ed). Philadelphia: WB Saunders company, 1987, P:947.
- 125- Ziegler RF. *Electrocardiographic studies in normal infants and children*. Springfield, illinois: Charles CT (Pul) 1951.
- 126- Teichholz LE, Cohen MV, Sonnenblick EH et al. Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. *N Engl J Med* 291:1220-26, 1974.
- 127- Devereux RB, Reicheck N. Echocardiographic determinants of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55:613-8, 1977.
- 128- Hattle L, Angelson B. *Ultrasound in cardiology*. Lea & Feiberg Co, 1985, P:78-80.

- 129- Özdamar K. Biyoistatistik. İstanbul: Bilim Teknik Yayınevi 1985, P:276-314.
- 130- Sümbüloğlu K. Biyoistatistik. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 1989.
- 131- Vered Z, Barzilai B, Mohr A et al. Quantitative ultrasonic tissue characterization with real time integrated back-scatter imaging in normal human subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation 76:1067-70, 1987.
- 132- Ryme TL, Sager KB, Wann SL, Haasler G. The myocardial signature: Absolute back-scatter, cyclical variation, frequency variation and statistics. Ultrasonic imaging 80 :107-20, 1986.
- 133- Olshansky B, Collins S, Skorton D, Prasad NV. Variation of left ventricular myocardial gray level on two-dimensional echocardiograms as a result of cardiac contraction. Circulation 70 :972-7, 1984.
- 134- Wickline SA, Thomas LJ, Miller JG et al. A relationship between ultrasonic integrated back-scatter and contractile performance. Circulation 72:183-6, 1985.