

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

BETA-TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA
SOL VENTRİKÜL İŞLEVLERİNİN
EKOKARDİYOĞRAFI/ PULSED-WAVE DOKU DOPPLER VE
KARDİYAK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZM. DR. EBRU AYPAR
PEDIATRİK KARDİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2007

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

**BETA-TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA
SOL VENTRİKÜL İŞLEVLERİNİN
EKOKARDİYOĞRAFİ/PULSED-WAVE DOKU DOPPLER VE
KARDİYAK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZM. DR. EBRU AYPAR
PEDIATRİK KARDİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. DURSUN ALEHAN

**ANKARA
2007**

TEŞEKKÜR

Pediyatri ve Pediyatrik Kardiyoloji uzmanlık eğitimim sırasında bilimsel, akademik ve hekim olarak yetişmemi sağlayan ve her zaman desteklerini sunan Pediyatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülsev Kale, tez danışmanım Prof. Dr. Dursun Alehan, Pediyatrik Kardiyoloji ünitesi Başkanı Prof. Dr. Süheyla Özkutlu'ya, Pediyatrik Kardiyoloji Ünitesi öğretim üyeleri Prof. Dr. Sema Özer, Prof. Dr. Alpay Çeliker ve Doç. Dr. Tefvik Karagöz'e, tez hastalarının izlem ve tedavilerini sağlayan Pediyatrik Hematoloji Ünitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Fatma Gümrük'e, Pediyatrik Hematoloji ünitesi öğretim üyelerine, Uzm. Dr. Şule Ünal'a, hastaların kardiyak manyetik rezonans görüntüleme tekniği ile değerlendirilmesini sağlayan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tuncay Hazırolan'a, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Salih Ergöçen'e, çalışmam boyunca beni bilimsel ve manevi olarak destekleyen babam Prof. Dr. Abidin Aypar'a, annem Prof. Dr. Ülkü Aypar'a, kardeşime, çalışma arkadaşlarıma ve Pediyatrik Kardiyoloji ekibine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aypar E., β -Talasemi majörlü hastalarda sol ventrikül işlevlerinin ekokardiyografi/pulsed-wave doku Doppler görüntüleme ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara 2007.

β -Talasemi majörlü (β -TM) hastalarda en sık görülen ölüm nedeni eritrosit transfüzyonlarına bağlı gelişen demir birikimine ikincil kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğidir. Kardiyomiyopatinin etkin demir şelasyon tedavisiyle geridönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın amacı β -TM hastalarında M-mod ekokardiyografi ile sistolik işlev bozukluğunun saptanmadığı dönemde pulsed-wave doku Doppler görüntüleme (PW-DDG) tekniğiyle sol ventrikül (LV) işlev bozukluklarını saptamaktır. M-mod ekokardiyografiyle LV sistolik işlevleri normal 33 β -TM hastası, 2D, M-mod, pulsed Doppler ekokardiyografi ve PW-DDG tekniği ile değerlendirilerek, serum hemoglobin, ferritin ve plazma brain natriüretik peptid (BNP) düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi eşleştirilmiş 20 sağlıklı bireyin sonuçlarıyla karşılaştırıldı. PW-DDG ile septum ve LV arka duvarda bazal, orta ve apikal segmentlerde miyokardiyal sistolik (Sm), erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) hız, izovolemik relaksasyon (IVRT), akselerasyon (AT), deselerasyon (DT), ejeksiyon süresi (ET) ölçümleri yapıldı. Miyokardiyal demir birikimini saptamak için 28 hastada kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2* ölçümü yapıldı. T2* \leq 20 msn demir birikimi olarak kabul edildi. β -TM hastalarında, kalp hızı, LV diyastol sonu, sistol sonu, sol atriyum (LA) çapları, LA/Aort çapı oranı kontrollere göre daha yüksek, LV ekjesiyon fraksiyonu daha düşük, mitral E daha yüksek, IVRT daha kısa ölçüldü. Segmental Sm, Em ve Am değerleri daha düşük bulundu. Segmental IVRT, AT benzer, DT daha uzun, ET daha kısa saptandı. Serum ferritin ve plazma BNP düzeyleri daha yüksek saptandı. T2* ortalama 12.3 \pm 7.8 msn (4-31.3) ölçüldü, hastaların %89'unda demir birikimi saptandı. T2* değerleri ile transfüzyon süresi arasında negatif bir korelasyon, T2* değerleri ve segmental Sm ve Em değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Segmental Sm, Em ve Am değerleri demir birikimi belirgin olan hastalarda (T2* \leq 15 msn), olmayanlara göre (T2*>15 msn) daha düşük saptandı. Septum orta segment Sm \leq 5.6 cm/sn ölçüldüğünde, PW-DDG testinin ağır demir birikimini belirlemede sensitivitesi %63, spesifitesi %83; Em \leq 12.1cm/sn ölçüldüğünde, sensitivitesi %75, spesifitesi %75 saptandı. M-mod ekokardiyografi ile normal LV sistolik işlevleri olan β -TM hastalarında PW-DDG ile bölgesel olarak sistolik ve diyastolik anormallikler saptanmakta, bulgular kardiyak MRG T2* ölçümleri ile korelasyon göstermektedir. Kardiyomiyopatinin daha erken saptanması ve etkin şelasyon tedavisi için PW-DDG tekniğinin daha yaygın olarak kullanılması önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Talasemi majör, doku Doppler görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, T2*.

ABSTRACT

Aypar E., Evaluation of left ventricular function in β -Thalassemia major patients by echocardiography/pulsed-wave tissue Doppler and cardiac magnetic resonance imaging. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Cardiology, Pediatric Cardiology Thesis, Ankara 2007.

Despite iron chelation therapy, congestive heart failure due to iron accumulation and arrhythmias are still leading causes of death in beta-thalassemia major (TM). The aim of the study is to detect left ventricular (LV) myocardial dysfunction in β -TM patients by pulsed-wave tissue Doppler imaging (PW-TDI) at a stage when M-mode echocardiographic examination does not show any systolic dysfunction. 33 β -TM patients with normal LV systolic function by M-mode echocardiography were assessed by M-mode, pulsed Doppler echocardiography and PW-TDI. Serum hemoglobin, ferritin and plasma natriuretic peptide levels (BNP) were measured. Results were compared with 20 age, sex, and body mass index matched healthy controls. By PW-TDI, myocardial systolic (Sm), early (Em) and late diastolic (Am) myocardial velocities and segmental isovolemic relaxation (IVRT), acceleration (AT), deceleration (DT) and ejection times (ET) were measured at basal, middle and apical segments in septum and LV posterior wall. T2* levels were measured by cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in 28 patients to determine myocardial iron content. T2* \leq 20 msec, was accepted as iron accumulation in myocardium. In β -TM patients heart rate, LV end-diastolic, end-systolic, left atrial (LA) diameter and LA/aortic diameter ratio were higher, LV ejection fraction were lower, pulsed Doppler measurements; mitral E were higher and IVRT were shorter than controls. Segmental Sm, Em ve Am values measured by PW-TDI were lower than controls. Segmental IVRT and AT were similar. Segmental DT were longer and ET were shorter than controls. Serum ferritin and plasma BNP levels were higher in patient group. Mean T2* levels were 12.3 \pm 7.8 msec (4-31.3). Myocardial iron accumulation was detected in 89% of patients. An inversely related linear correlation was observed between patients' transfusion period and MRI T2* levels and a positive correlation between segmental Sm ve Em values and T2* levels. Segmental myocardial velocities were lower in patients with severe iron accumulation (T2* \leq 15 msec) than those without (T2* $<$ 15 msec). When septum mid-segment Sm \leq 5.6 cm/sec, sensitivity of PW-TDI technique to detect severe iron accumulation was 63%, specificity was 83%, when Em \leq 12.1 cm/sec, sensitivity was 75%, specificity was 75%. In β -TM patients with normal LV systolic function by M-mode echocardiography, PW-TDI detected segmental systolic and diastolic abnormalities and the results correlated with cardiac MRI. We suggest to use PW-TDI to detect cardiomyopathy at an earlier stage.

Key Words: Thalassemia major, tissue Doppler imaging, cardiac magnetic resonance imaging, T2*

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi-viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix-x
ŞEKİLLER	xi-xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2-36
2.1 Ekokardiyografi İle Sistolik İşlevlerin Değerlendirilmesi	2
2.2 Ekokardiyografi İle Diyastolik İşlevlerin Değerlendirilmesi	2-4
2.3 Transmitral Akım	4
2.3.1 Transmitral Diyastolik Akım Trasesi	5
2.4 Diyastolik Doluş Şekilleri	6
2.4.1 Normal Diyastolik Doluş Şekli	6
2.4.2 Anormal Diyastolik Doluş Şekilleri	7-8
2.4.3 Diyastolik Doluş Şekillerini Belirleyen Faktörler	8-9
2.5 Doppler Etkisi ve Doppler Ekokardiyografi	10
2.6 Doku Doppler Görüntüleme (DDG) Tekniği	11
2.6.1 Renkli DDG	12
2.6.2 Pulsed-wave DDG	12
2.6.3 Normal Pulsed-wave DDG Şekli	13-16
2.7 Miyokardiyal İşlevlerin Değerlendirilmesinde Geleneksel Ultrason Teknikleri İle DDG Tekniğinin Karşılaştırılması	17
2.8 Doku Doppler Görüntüleme Tekniği İle Çocuklarda Yapılmış Olan Çalışmalar	18-20
2.9 β -Talasemi Majör Hastalığı	21-25
2.10 β -Talasemi Majör Hastalığında Kardiyak Bulgular	25-27
2.10.1 β -Talasemi Majör Hastalığında Diyastolik İşlevler	27-29

	Sayfa
2.10.2 Talasemili Hastalarda Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	29-30
2.10.3 Talasemi Majörlü Hastalarda Sağ Kalp İşlevleri ve Triküspid Yetmezliği	30-31
2.10.4 Talasemili Hastalarda Valvüler Anormallikler	31
2.10.5 Talasemi Majörlü Hastalarda Kardiyak İşlevlerin Düzelmeleri İçin Verilen Tedaviler	31-32
2.11 Talasemi Majörlü Hastalarda DDG Tekniği İle Yapılmış Olan Çalışmalar	32-34
2.12 Talasemi Majörlü Hastalarda Kardiyak MRG İle Yapılmış Olan Çalışmalar	34-36
BİREYLER VE YÖNTEM	37-48
3.1 Çalışma Evreni	37
3.2 Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri	37
3.3 Çalışma Grupları	37
3.4 Fizik İnceleme	37
3.5 Laboratuvar İncelemeleri	38
3.6 Ekokardiyografik İnceleme	38-46
3.6.1 İki Boyutlu Ekokardiyografik İnceleme	38
3.6.2 M-Mod Ekokardiyografik İnceleme	39
3.6.3 <i>Continuous-Wave</i> Doppler Ekokardiyografik İnceleme	39
3.6.4 <i>Pulsed-Wave</i> Doppler Ekokardiyografik İnceleme	39-40
3.6.5 <i>Pulsed-Wave</i> Doku Doppler Görüntüleme Tekniği İle İnceleme	40-46
3.7 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	47
3.8 İstatistiksel Değerlendirmeler	48
BULGULAR	49-72
4.1 β -Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	49
4.2 β -Talasemi Majörlü Hastaların Klinik Özellikleri	49-50

	Sayfa
4.3 β-Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	50
4.4 β-Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin 2D, M-Mod, CW ve PW Doppler Ekokardiyografi ve PW-DDG Bulgularının Karşılaştırılması	51-55
4.5.1 β-Talasemi Majörlü Hastaların Klinik Bulgularının Ekokardiyografi Bulgularıyla Karşılaştırılması	56
4.5.2 β-Talasemi Majörlü Hastaların Laboratuvar Bulgularının Ekokardiyografi Bulgularıyla Karşılaştırılması	56
4.6 β-Talasemi Majörlü Hastaların M-Mod ve PW Doppler Ekokardiyografi Bulgularının PW-DDG Bulgularıyla Karşılaştırılması	57-60
4.7 β-Talasemi Majörlü Hastaların Kardiyak MRG Bulguları	60
4.8.1 β-Talasemi Majörlü Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Kardiyak MRG Bulgularıyla Karşılaştırılması	61-62
4.8.2 β-Talasemi Majörlü Hastaların 2D, M-Mod, PW Doppler Ekokardiyografi ve PW-DDG Bulgularının Kardiyak MRG Bulgularıyla Karşılaştırılması	63-70
4.9 β-Talasemi Majörlü Hastalarda Kardiyak İşlevleri Değerlendirmede PW-DDG Tekniğinin Sensitivite ve Spesifitesinin Belirlenmesi	70-72
TARTIŞMA	73-88
SONUÇ VE ÖNERİLER	89-91
KAYNAKLAR	92-103

SİMGELER VE KISALTMALAR

2D:	İki boyutlu
4B:	Dört Boşluk
A:	Atriyal sistolik dalga
Am:	Geç diyastolik miyokardiyal dalga
AT:	Akselerasyon (hızlanma) süresi
AV:	Atriyovenriküler
β-TM:	β-Talasemi majör
BNP:	B tipi natriüretik peptid
CW:	Continuous-wave (sürekli dalga)
DDG:	Doku Doppler görüntüleme
DT:	Deselerasyon (yavaşlama) süresi
E:	Erken diyastolik dalga
Em:	Erken diyastolik miyokardiyal dalga
EDV:	Diyastol sonu hacim
ESV:	Sistol sonu hacim
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
ET:	Ejeksiyon süresi
EKG:	Elektrokardiyogram
Fe:	Demir elementi
IVC:	İzovolemik kasılma
IVR:	İzovolemik gevşeme
IVRT:	İzovolemik gevşeme süresi
İVS:	İnterventriküler septum
KF:	Kısalma fraksiyonu
LA:	Sol atriyum
LV:	Sol ventrikül
LVEDD:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVESD:	Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVMI:	Sol ventrikül kütle indeksi
LVPW:	Sol ventrikül arka duvar

MPI:	Miyokardiyal performans indeksi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ORT:	Ortalama
PA:	Pulmoner arter
PAH:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PASP:	Pulmoner arter sistolik basınç
PW:	Pulsed-Wave (Vurulu Dalga)
PWD(d):	Diyastolde arka duvar kalınlığı
PWD(s):	Sistolde arka duvar kalınlığı
r:	Korelasyon katsayısı
RA:	Sağ atriyum
RV:	Sağ ventrikül
SS:	Standart sapma
Sm:	Miyokardiyal sistolik dalga
VKİ:	Vücut kütle indeksi

ŞEKİLLER

ŞEKİL		Sayfa
Şekil 2.1	Kardiyak Siklus Boyunca Görülen Hemodinamik Olaylar	3
Şekil 2.2	Transmitral Diyastolik Akım Parametreleri	5
Şekil 2.3	Normal Diyastolik Doluş Şekli	6
Şekil 2.4	Anormal Diyastolik Doluş Şekilleri	8
Şekil 2.5	PW-DDG Tekniği İle Septum ve Sol Ventrikül Arka Duvarından Elde Edilen Doku Hızlarının Şematik Çizimi	14
Şekil 2.6	PW-DDG Tekniği ile Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü	16
Şekil 2.7	Sol Ventrikülün Pompalama Biçiminin Şematik Çizimi	17
Şekil 2.8	β -Talasemi Majör Hastalığının Patofizyolojisi	23
Şekil 3.1	PW Doppler Tekniği İle Ölçülen Değerler	40
Şekil 3.2	PW-DDG Tekniği İle Miyokardiyal Hızların Ölçüldüğü Kardiyak Segmentler	41
Şekil 3.3	PW-DDG Tekniği İle Ölçülen Miyokardiyal Hız Dalgaları	42
Şekil 3.4	PW-DDG Tekniği İle IVRT, AT, DT Ölçümü	43
Şekil 3.5	PW-DDG Tekniği İle ET Ölçümü	43
Şekil 3.6	PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Septum Bazal Segmentinde Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü	44
Şekil 3.7	PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Septum Orta Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü	44
Şekil 3.8	PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Septum Apikal Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü	45
Şekil 3.9	PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Sol Ventrikül Arka Duvar Bazal Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü	45
Şekil 3.10	PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Sol Ventrikül Arka Duvar Orta Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü	46

ŞEKİL	Sayfa
Şekil 3.11 PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Sol Ventrikül Arka Duvar Apikal Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü	46
Şekil 4.1 β -Talasemi Majörlü Hastaların Transfüzyonu Alma Süreleri İle T2* Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirildiği Grafik	62
Şekil 4.2 T2* Değerleri İle Septum Orta Segmentte Ölçülen Sm Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirildiği Grafik	63
Şekil 4.3 T2* Değerleri İle Septum Orta Segmentte Ölçülen Em Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirildiği Grafik	64
Şekil 4.4 Demir Birikimi Belirgin Olan Hastalarla, Demir birikimi Az ve Olmayan Hastaların Sm değerlerinin Karşılaştırılması	66
Şekil 4.5 Demir Birikimi Belirgin Olan Hastalarla, Demir birikimi Az ve Olmayan Hastaların Em değerlerinin Karşılaştırılması	66
Şekil 4.6 Demir Birikimi Belirgin Olan Hastalarla, Demir birikimi Az ve Olmayan Hastaların Am değerlerinin Karşılaştırılması	67
Şekil 4.7 MRG İle Ölçülen EF'nin Septum Bazal Segmentte Ölçülen Sm Değerleri ile Korelasyonunun Değerlendirildiği Grafik	69
Şekil 4.8 MRG İle Ölçülen EF'nin Septum Bazal Segmentte Ölçülen Em Değerleri İle Korelasyonunun Değerlendirildiği Grafik	69
Şekil 4.9 MRG İle Ölçülen EF'nin Septum Bazal Segmentte Ölçülen Am Değerleri İle Korelasyonunun Değerlendirildiği Grafik	70

TABLOLAR

TABLO	Sayfa
Tablo 4.1 Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri	49
Tablo 4.2 β -Talasemi Majörlü Hastaların Klinik Özellikleri	50
Tablo 4.3 Çalışma Gruplarının Laboratuvar Sonuçları	50
Tablo 4.4 β -Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin 2D, M-Mod, CW ve PW Doppler Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması	52
Tablo 4.5 β -Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Septum Ölçümlerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 4.6 β -Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Sol Ventrikül Arka Duvar Ölçümlerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 4.7 β -Talasemi Majörlü Hastaların M-Mod ve PW Doppler Ekokardiyografi Bulgularının PW-DDG Bulgularıyla Karşılaştırılması-1	58
Tablo 4.8 β -Talasemi Majörlü Hastaların M-Mod ve PW Doppler Ekokardiyografi Bulgularının PW-DDG Bulgularıyla Karşılaştırılması-2	59
Tablo 4.9 β -Talasemi Majörlü Hastaların Kardiyak MRG Sonuçları	61
Tablo 4.10 PW-DDG Ölçümleri İle T2* Ölçümlerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 4.11 PW-DDG Ölçümleri İle MRG İle Ölçülen EF Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	68
Tablo 4.12 PW-DDG İle Septum Orta Segment Sm Değeri Ölçümlerinin Sensivitesi ve Spesifite Yüzdelerini Gösteren Tablo	72
Tablo 4.13 PW-DDG İle Septum Orta Segment Em Değeri Ölçümlerinin Sensivitesi ve Spesifite Yüzdelerini Gösteren Tablo	73

GİRİŞ VE AMAÇ

β -Talasemi majör (β -TM) hastalığı, hemoglobin molekülünü (HbA, $\alpha_2\beta_2$) oluşturan globin zincirlerinden β globin zincirinin azalmış sentezi veya hiç sentezlenememesinden kaynaklanır. Serbest alfa (α) globin zinciri fazlalığı, hücre zarı zedelenmesine, eritrositlerde hemolize ve anemiye neden olur (33). Anemi nedeniyle aralıklı eritrosit transfüzyonu gereksinimi olan β -TM hastalarında transfüzyonlara bağlı demir birikimi görülür. Miyokardiyal demir birikimine bağlı gelişen kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler bu hastalarda en sık ölüm nedenidir (34). Kardiyak demir birikimini değerlendirmede kardiyak biyopsinin invaziv olması ve doğru sonuç vermemesi nedeniyle kullanılamamakta, ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri kullanılmaktadır (56-71, 78, 80, 81, 85). Kardiyomiyopati bulgularının erken dönemde saptandığında etkin demir şelasyon tedavisi ile geridönüşümlü olabileceği gösterilmiştir (42-44). Sistolik işlev bozukluğunun β -TM hastalığının ileri dönemlerinde görüldüğü, diyastolik anormalliklerin daha erken dönemde geliştiği bilinmektedir (48, 61). Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun saptanmasında geleneksel olarak transmitral akım hızlarının ölçümü yöntemi kullanılmakta, ancak bu ölçümlerin, yaş ve önyük gibi değişkenlere bağlı olarak değişmesi bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır (1). Daha yakın zamanlarda kullanılmaya başlanan doku Doppler görüntüleme (DDG) tekniği, mitral annüler hareketin değerlendirilmesi ile önyükten bağımsız olarak sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun saptanmasına olanak tanımıştır (9-32). Doku Doppler görüntüleme tekniği miyokardiyal hızların niceliksel ölçümü ile anormal ventrikül gevşemesinin değerlendirilmesinin yanısıra, global ve bölgesel olarak ventriküllerin sistolik işlevleri hakkında da bilgi sağlamaktadır. Literatürde β -TM hastalarında kardiyak işlevlerin DDG tekniği ile değerlendirildiği çalışma oldukça az sayıdadır (75, 80, 84). Çalışmamızın amacı; M-mod ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu ve kardiyomiyopati bulguları saptanmamış olan β -TM hastalarında sistolik ve diyastolik işlev bozukluklarının DDG tekniği ile daha erken dönemlerde saptanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

2.1 EKOKARDİYOĞRAFI İLE SİSTOLİK İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ekokardiyografi ile global sistolik işlevlerin belirlenmesi ventrikül boyutları ve hacimlerinin ölçümleri ile sağlanır. Sol ventrikül (LV) boyutları genellikle iki boyutlu ekokardiyografide uzun eksen veya kısa parasternal ekseninde papiller kas düzeyinde ölçüm yapılarak belirlenir (1). Belirgin bölgesel duvar hareketi anormallikleri olmadığı zaman sol ventrikül boyutları sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu hesaplamada kullanılır. Sol ventrikül arka duvar ve interventriküler septum (İVS) kalınlıklarının ölçümü ile sol ventrikül kitlesi hesaplanabilir. Yeterli iki boyutlu ekokardiyografik görüntü ile optimum endokard görünümü sağlanarak, LV boyutları, hacmi ve kitlesi hakkında bilgi edinilebilir. Kapak yetmezliği ve kardiyomyopati saptanan hastalar sol ventrikül çapının seri ölçümleri ile izlenir. Sağ ventrikül (RV) basıncını arttıran veya hacim yüklenmesine neden olan patolojileri belirlemede ilk bulgu ekokardiyografide RV dilatasyonunun saptanması olabilir.

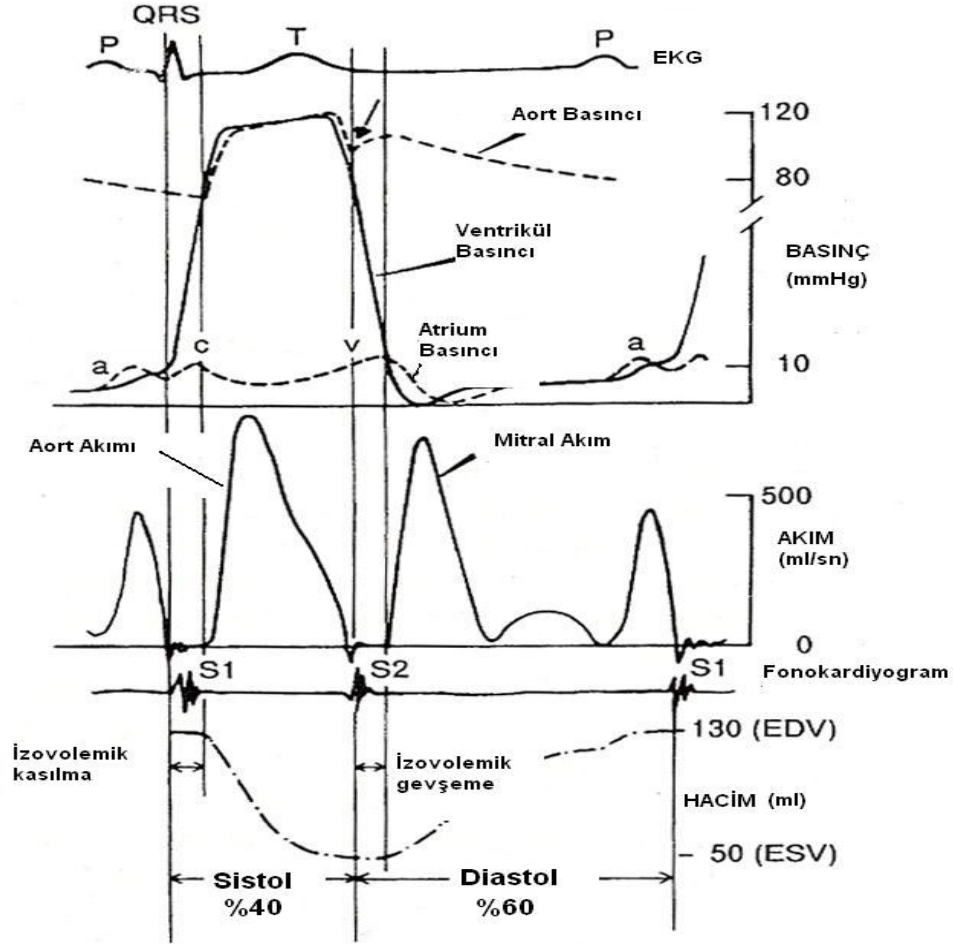
2.2 EKOKARDİYOĞRAFI İLE DİYASTOLİK İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Konjestif kalp yetmezliğinin üçte ikisi sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunun birlikte görülmesine, üçte biri sistolik işlevlerler korunurken diyastolik işlev bozukluğu olmasına bağlıdır (1).

1982'de Kitabatake ve diğ. (2) *pulsed-wave* (PW) Doppler tekniği ile transmitral akımların kaydedilerek LV diyastolik doluşunu değerlendirilmesine öncülük etmişlerdir. Son 20 yılda diyastolik doluş şekillerini değerlendirmede PW Doppler tekniğinin kullanılması temel yöntem olmuştur (3-5). Doppler ekokardiyografi ile atrioventriküler kapaklardan ve santral venlerden akım hızlarının kaydedilmesi ile sol ventrikül oluş şekilleri dolaylı olarak değerlendirilmeye başlanmıştır.

Diyastolik işlev bozukluğu olmadığına, istirahat ve egzersiz sırasında diyastolik basınçlarda anormal artış olmadan ventrikül doluşu sağlanır. Yeterli

diyastolik doluş için normal atım hacmi gereklidir. *Frank-Starling* mekanizmasına göre LV doluşu iç ve dış faktörlerden etkilenen seri hemodinamik olaylara bağlıdır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Kardiyak Siklus Boyunca Görülen Hemodinamik Olaylar. İntrakardiyak basınçlar, aortik ve mitral akım ve sol ventriküldeki hacim değışikleri. **EKG**: elektrokardiyogram, **S1**: Birinci kalp sesi, **S2**: İkinci kalp sesi, **EDV**: Diastol sonu hacim, **ESV**: Sistol sonu hacim.

(Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function. "The Echo Manual"(Ed. Jae K. Oh, Hames B. Seward, A. Jamil Tajik)'da. Lippincott Williams and Wilkins Press, Philadelphia, s. 45-57, 1999) (1).

Diyastolde ilk basamak aktif enerji bağımlı olan **miyokardiyal gevşemedir (1)**. Miyokardiyal gevşeme, kasılmanın sonunda ve erken diyastolde LV'de basıncın hızlı bir şekilde düşmesini sağlar. Sol ventrikül basıncı sol atrium basıncının altına indiği zaman, mitral kapak açılır ve **erken diyastolik doluş** başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşda en önemli belirleyici faktör *elastik recoil* (geridönüş) etkisi ve LV'nin gevşeme hızıdır. Sol atriyum (LA) basıncı daha önemsizdir. Sol ventrikül doluşunun %80'i bu dönemde gerçekleşir. Hızlı doluş sonucunda LV basıncı artar ve LA basıncını geçer, mitral akım hızının yavaşlamasına neden olur.

Geç diyastolde atriyal kasılma ile yeniden pozitif bir *transmitral* basınç farkı ve akım sağlanır. Normal kişilerde diyastolik doluşun %15-20'si atriyal kasılma ile sağlanır.

Sol ventrikül doluşunda erken ve geç diyastolde sağlanan bu oran elastik geridönüş yeteneği, miyokardiyal gevşeme hızı, boşlukların esneyebilme özelliği (*compliance*) ve LA basıncına bağlıdır.

Sol ventrikül doluş şekilleri bu faktörlerin etkileşimine bağlı oluşan *transmitral* basınç farkı ile belirlenir. *PW* Doppler ekokardiyografi ile *transmitral* basınç farkını yansıtan mitral akım hızları kaydedilerek diyastolik doluş şekilleri değerlendirilir.

2.3 TRANSMİTRAL AKIM

Apikal dört boşluk (4B) pozisyonda *PW* Doppler ışını AV kapaktan maksimum akımı kaydedecek şekilde kapak anülüsünün hemen distalinde kapakçıkların ucuna yakın bir bölgeye yerleştirilir. İdeal kayıt için Doppler ışınının kan akımına paralel olması ve Doppler akımı açıklığının 1-2 mm olmasına dikkat edilir.

Normal kalpte AV akım apikal 4B pozisyonda dikey düzlemden 20 derece açı yapar. Sol ventrikül genişlemesi ile birlikte bu açı artar, *PW* ışınının akıma paralel yerleştirilmesi güçleşebilir. Renkli Doppler, *PW* ışınının akıma paralel olarak ayarlanmasında yardımcı olur.

2.3.1 TRANSMİTRAL DİYASTOLİK AKIM TRASESİ

Transmitral diyastolik akım trasesinden ölçülen parametreler Şekil 2.2'de gösterilmiştir. *Transmitral* diyastolik akım trasesinden,

E dalgası (mitral akımın erken hızlı doluş dalgasının zirve değeri)

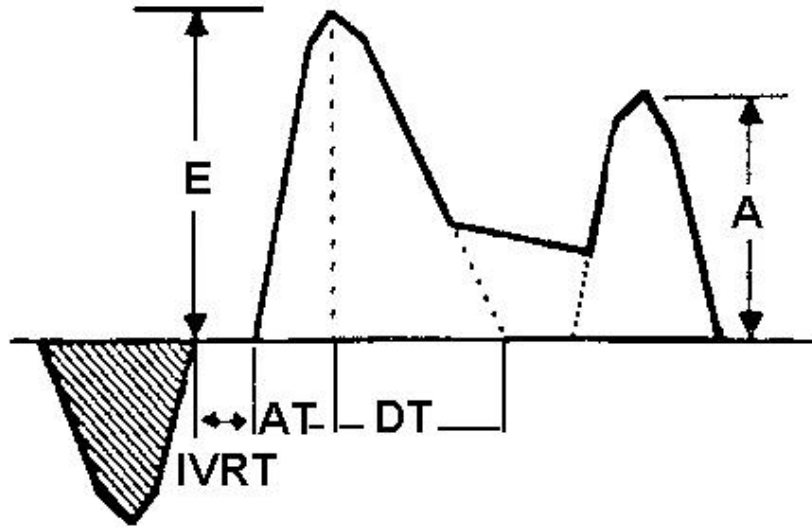
A dalgası (mitral akımın geç doluş dalgasının zirve değeri)

E/A oranı

Akselerasyon (hızlanma) süresi (AT)

Deselerasyon (yavaşlama) süresi (DT)

İzovolemik relaksasyon (gevşeme) süresi (IVRT) ölçülür.



Şekil 2.2 Transmitral Diyastolik Akım Parametreleri. **E**: Mitral akımın erken hızlı doluş dalgasının zirve değeri, **A**: Mitral akımın geç doluş dalgasının zirve değeri, **IVRT**: İzovolemik gevşeme süresi, **AT**: Akselerasyon (hızlanma) zamanı, **DT**: Deselerasyon (yavaşlama) zamanı.

(Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function. "The Echo Manual"(Ed. Jae K. Oh, Hames B. Seward, A. Jamil Tajik)'da. Lippincott Williams and Wilkins Press, Philadelphia, s. 45-57, 1999) (1).

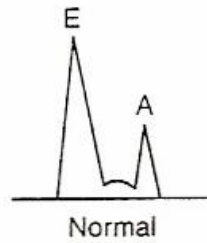
DT, E dalgasının zirve noktasından başlangıç noktasına ulaşana kadar geçen süredir. DT'nin ölçümü için E dalgasının zirve noktasından başlangıç çizgisine doğru yavaşlama eğimine paralel bir doğru çizilir. Bu doğrunun başlangıç noktasını kestiği yer ile E dalgasının tepe noktası arasındaki süre

DT'dir. Gevşeme bozukluğu olan hastalarda DT uzamış olarak saptanır. Bunun nedeni LA ve LV basınçlarının eşitlenmesi için LV basıncında daha yavaş ve sürekli bir düşüş olmasıdır. Normal genç bireylerde ise artmış LV gevşemesi ve elastik geridönüşe bağlı hızlı doluş olduğu için DT kısalmış olarak saptanır. Sol ventrikülün esneme özelliği bozulmuş ve LA basıncı arttığına ise DT kısalır. Aortik kapak kapanışından mitral kapak açılışına kadar geçen süreyi gösteren **IVRT (izovolemik relaksasyon (gevşeme) zamanı)** değişimleri DT'deki değişimlere paraleldir. Anormal gevşemede uzar, hızlı doluş ve artmış doluş basıncında kısalır.

2.4 DİYASTOLİK DOLUŞ ŞEKİLLERİ

2.4.1 NORMAL DİYASTOLİK DOLUŞ ŞEKLİ

Miyokardiyal gevşeme ve esneme özelliğinin yaşla birlikte değişmesi nedeniyle değişik yaş gruplarında farklı diyastolik doluş şekilleri gözlenir. Genç sağlıklı bireylerde LV'nin elastik geridönüş özelliği oldukça etkin ve hızlı olduğu için, diyastolik doluş çoğunlukla atriyal kasılmanın oldukça az katkısı olacak şekilde erken diyastolde gerçekleşir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Normal Diyastolik Doluş Şekli **E**: Erken hızlı doluş dalgasının zirve değeri, **A**: Atriyal kasılma ile gerçekleşen geç doluş dalgasının zirve değeri (Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function. "The Echo Manual"(Ed. Jae K. Oh, Hames B. Seward, A. Jamil Tajik)'da. Lippincott Williams and Wilkins Press, Philadelphia, s. 45-57, 1999) (1).

Yaşlanma ile birlikte miyokardiyal gevşeme ve elastik geridönüş etkisi azalmaya başlar, LV doluşu ve basınç düşüşü yavaşlar. Sol atrium ve sol ventrikül arası basınç farkı azalır. IVRT ve DT uzar ve E dalgası değeri

yaşlanma ile birlikte azalır. Erken diyastolik doluş azaldığı için, LV doluşuna atriyal kasılma fazının katkısı artar A dalgası yaşla birlikte artar.

2.4.2 ANORMAL DİYASTOLİK DOLUŞ ŞEKİLLERİ

TİP I: Bozulmuş ventriküler gevşeme:

Tüm kardiyak hastalıklarda diyastolik doluşda görülen ilk anormallik yaşlanma ile beklenilenden daha fazla ölçüde yavaşlamış veya bozulmuş miyokardiyal gevşemedir. Sol ventrikül miyokardiyal gevşemesini bozan tipik kardiyak lezyonlar; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokardiyal iskemi ve enfarktör. Sol ventrikülün gevşemesi bozulduğu için diyastolün erken evresinde ventrikül içi basınç azalışı yavaştır. Mitral kapağın açılması gecikmiştir, IVRT ve DT uzamıştır. Sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki basınç farkı azaldığı için E dalgası küçülmüştür. Erken diyastolik doluşun büyük kısmı atriyal kasılma ile gerçekleştiği için A dalgası büyümüştür (Şekil 4). E/A oranı<1'in altına inmiştir. E/A oranı<1 olduğunda genellikle bozulmuş miyokardiyal gevşemeden sözedilebilir.

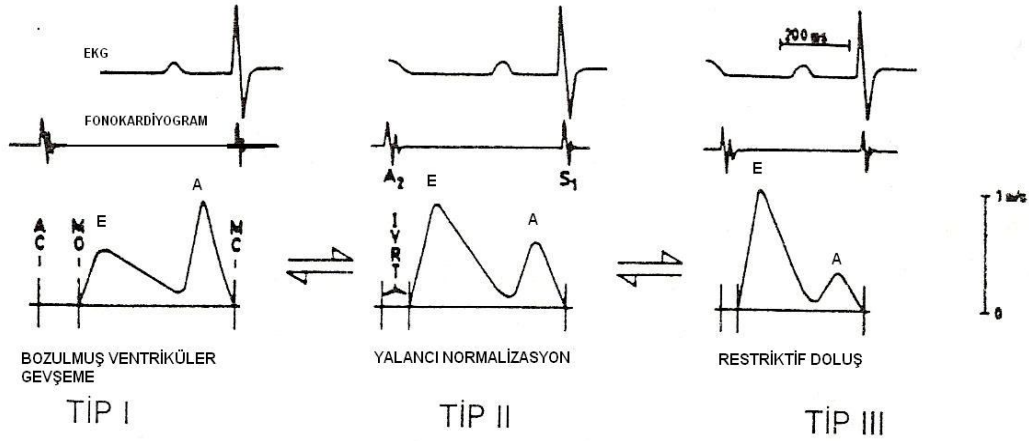
TİP II: Yalancı (*Pseudonormal*) Normalizasyon:

Diyastolik işlev bozukluğu devam ettikçe bozulmuş gevşeme fazından restriktif doluş bozukluğu fazına geçiş olur. Bu geçiş sırasında mitral akım paterni normal diyastolik doluş şekline benzeyen bir orana ulaşır. E/A oranı 1-1.5 arasında değişir. Sol atriyum basıncı yüksek olduğu için E dalgasının yüksekliği artar (Şekil 4). IVRT kısalır, normal değerlerine ulaşır. DT normal sınırlarda seyredir. Transmitral akımdaki bu değişiklikler gerçek patolojiyi maskeler.

TİP III: Restriktif Doluş-Azalmış Esneklik:

Sol ventrikül esnekliğinin bozulmasına ve LA basıncının artmasına neden olan kardiyak patolojilerde restriktif fizyoloji görülür. Kompanze edilememiş kalp yetmezliği, ilerlemiş restriktif kardiyomyopati, ağır koroner arter hastalığı, ağır aort yetmezliği ve restriktif perikarditte görülebilir. Sol atriyum basıncındaki artış, mitral kapağın daha erken açılmasına, IVRT süresinin kısalmasına ve daha yüksek transmitral basınç farkına neden olur (yüksek E dalgası). Genişlemeyen bir ventriküle diyastolik doluş erken

diyastolik basıncın daha hızlı yükselmesine, sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarının hızlı eşitlenmesine ve kısalmış DT'ye neden olur. Atriyal kasılma sırasında sol ventrikül içi basınç yüksek olduğu için A dalgası küçülür, süresi kısalır (Şekil 4). Sol ventrikül diyastol basıncı belirgin olarak arttığı için diyastol ortasında veya atriyal gevşeme ile birlikte diyastolik mitral yetmezlik olabilir. Restriktif fizyoloji artmış E dalgası, azalmış A dalgası (<<E), kısalmış IVRT (<70 msn) ve DT (<160 msn) ile karakterizedir. E/A oranı tipik olarak >2.0'dır, nadiren 5'e kadar yükselebilir. Restriktif doluş bulunan hastalarda miyokardiyal gevşeme de bozulmaya devam eder ancak belirgin azalmış LV esnekliği ve oldukça artmış LA basıncı nedeniyle maskelenir.



Şekil 2.4 Anormal Diyastolik Doluş Şekilleri. **EKG**: Elektrokardiyogram, **IVRT**: İzovolemik gevşeme süresi, **AC**: Aort kapağının kapanışı, **MO**: Mitral kapağın açılışı. **MC**: Mitral kapağın kapanışı.

(Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function. "The Echo Manual"(Ed. Jae K. Oh, Hames B. Seward, A. Jamil Tajik)'da. Lippincott Williams and Wilkins Press, Philadelphia, s. 45-57, 1999) (1).

2.4.3 DİYASTOLİK DOLUŞ ŞEKİLLERİNİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Ventriküler doluşa birçok faktörün etki etmesi nedeniyle farklı doluş şekilleri gözlenebilir. Örneğin ventrikül gevşeme bozukluğu olan hastalarda hipertrofi de varsa DT'de beklenen uzama gözlenmez. Hipertrofik kalplerde diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde transmitral akım ölçümü bu nedenle

yanıltıcı olabilir. Konstriktif perikarditte mitral doluş restriktif doluş şekline benzer, ventrikül esnekliği azalmıştır, ancak miyokardial gevşemede bozukluk yoktur. Atriyal basınç artışı olmamasına rağmen DT kısalır. Bu nedenle tek parametre ile yapılan ölçümler kardiyak patolojiyi açıklamada yetersiz olabilir. Ventrikülün yükü (önyük ve ardyük) ile ilgili değişiklikler de ventrikül doluş şeklini etkiler. Önyük arttığında E hızı artar. Önyükün azaldığı durumlar gevşeme bozukluğu tipindeki patolojileri taklit edebilir.

Doppler ışının yeri de Doppler trasesini etkiler. Kapakçık uçlarına yakın alınan kayıtlarda E ve A hızları anülüs yakınından elde edilenlerden daha yüksektir. E ve A dalgalarının güvenilir ölçümü için alınan kayıtlarda E ve A dalgalarının birbirine yaklaşılarak füzyon yapmadığına dikkat edilmelidir. Taşikardi ve birinci derece atriyoventriküler blokta E ve A dalgaları birleşebilir. Genel kural olarak A dalgası başladığında E dalgası 20 cm/sn'den fazla ise, A dalgası ve E/A oranı diyastolik komponentlerin birleşiminden etkilenmiş olarak kabul edilir

Sağ ve sol ventrikülün doluş şekilleri yaş, kalp hızı, solunum ve ventrikül yüküne bağlı olarak değişir. Sağlıklı çocuklarda yaş ve kalp hızı mitral E/A oranı ve A hızındaki değişikliğin %50'sinden sorumludur. E hızı ilk 3 yaş içerisinde artarak erişkin değerlerine ulaşırken, A hızında yaş artışı ile belirgin değişiklik gözlenmez. IVRT'nin daha çok yaşla birlikte değiştiği saptanmış, vücut yüzey alanı ile de korelasyonu olduğu gösterilmiştir. DT'nin yaştan çok vücut yüzey alanı ile korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Yaşa göre IVRT ve DT değerlerinde düzeltme yapıldığında IVRT ve DT'nin kalp hızıyla değişim göstermediği saptanmıştır (6).

Mitral ve triküspid kapağın Doppler indekslerinin solunum evrelerine göre değiştiği saptanmıştır. Normal çocuklarda inspirasyonda mitral E hızının %7-8 azaldığı, A hızında değişim gözlenmediği, E/A oranında inspirasyonda %12-16 arası azalma olduğu bildirilmiştir (6,7). Bazı çalışmalarda ise inspirasyonda A hızında %10 artış bildirilmiştir (7). Solunum evreleriyle ventriküler doluş şekillerinde değişim olması nedeniyle çocuklarda yapılan ölçümler solunum evrelerine göre standardize edilmelidir.

2.5 DOPPLER ETKİSİ VE DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

Doppler etkisi, yansıyan bir dalganın frekansının, hareket eden yansıtıcı yüzeyin kaynağa doğru yaklaşması veya uzaklaşmasına bağlı olarak gelişen değişim olayıdır. Ultrasonik Doppler tekniği bu etkinin direkt uygulamasıdır. Hareket eden bir yapının yansıttığı ultrason dalgalarının frekans değişimleri değerlendirilir. Doppler etkisi ilk defa Avusturyalı fizikçi Christian Johann Doppler tarafından 1842'de tanımlanmış olup, tıpta özellikle ekokardiyografideki kullanımı 1980'den sonra başlamıştır (8).

Doppler ekokardiyografinin kullanılması, kalp ve damarların içinde kanın hareket yönü, niteliği ve hızı hakkında bilgi edinilmesine ve doğumsal kalp hastalıklarının değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

İki-boyutlu (2D) ekokardiyografi ile bölgesel miyokardiyal kasılmanın değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Fiziksel veya farmakolojik stres altında uygulanan yeni teknikler, incelemelerin daha duyarlı ve özgül yapılabilmesini sağlamıştır. Ancak, bu tekniklerle segmental işlevlerin yorumlanması, görüntü kalitesinin yetersiz olması veya sonuçların doğru analizinin yapılamaması gibi nedenlerle sınırlanmaktadır. Miyokardiyal diyastolik ve gevşeme işlevlerinin sadece 2D ekokardiyografi ile değerlendirilmesi yeterli değildir. Bunun nedeni endokarda yer alan kas liflerinin kısalma derecesi ve kısalma hızındaki farklılığın, miyokardiyal işlevlerin normalden farklı ölçümüne neden olmasıdır. Bu durum özellikle hipertrofi gelişen kalplerde, düzenli olmayan sol ventrikül duvar kalınlaşmasına bağlı olarak belirginleşir. Bu nedenle, sistol sırasında orta duvardaki dairesel yerleşimli kas liflerinin epikardiyal migrasyonunu hesaba katan analizler LV'nin pompa işlevi ve kasılması hakkında daha doğru bilgi sağlamaktadır.

1980'lerin sonlarına doğru çalışılmaya başlanan doku Doppler görüntüleme (DDG) tekniği miyokardiyal hareketin hızının sistol ve diyastolde niceliksel olarak ölçülebilmesini sağlamış, teknik özellikle 1994'de Sutherland ve diğ.'nin çalışmalarıyla önem kazanmıştır (9,10).

2.6 DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

Doku Doppler görüntüleme, kasılma halinde olan miyokarddan yansıyan birbirini izleyen ultrason sinyallerinin faz değişimlerinin saptanması, miyokardiyal hızların ölçülmesi ve kan ve dokudan gelen sinyallerin ayırt edilmesi prensibi üzerine geliştirilmiştir. Miyokardın hareket hızı (4-15 cm/saniye), kan elemanlarının hızları ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (40-150 cm/saniye). Ayrıca miyokard dokusu kan elemanlarından 100 kat daha yüksek genlikli sinyaller oluşturur (11,12).

Geleneksel Doppler tekniğinde, yüksek-geçişli filtreler kullanılarak ventriküler duvardan kaynaklanan düşük hızlı ve yüksek genlikli sinyal gürültülerinin engellenmesini sağlanarak, kan akım hızları hesaplanır. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en az düzeye indirilerek, kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait yüksek genlikli ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (10).

Doku Doppler görüntüleme tekniği geleneksel PW Doppler tekniğine benzer ancak DDG tekniğinde kan elemanlarının akım hızı yerine miyokardiyal hızlar analiz edilerek kardiyak işlevler değerlendirilir.

Doku Doppler görüntüleme tekniği ile miyokardiyal hareketin ultrasonografik olarak ölçülebilir nitelikte görüntülenebilmesi hem sağlıklı, hem de doğumsal veya edinilmiş kalp hastalığı olan çocuklarda bölgesel olarak miyokardiyal sistolik ve diyastolik işlevlerin değerlendirilebilmesini sağlamış ve kardiyak siklus boyunca miyokardiyal duvar hızlarının segmental olarak ölçülebilmesine olanak tanımıştır (13). Özellikle *longitudinal* olarak mitral, septal ve triküspid annüler hareketlerin PW-DDG ile değerlendirilmesi kardiyak işlevlerin standart sistolik ve diyastolik ekokardiyografik ölçümlerine tamamlayıcı bir teknik oluşturmuştur. Daha yakın zamanda geliştirilen renkli DDG tekniği ile miyokardiyal işlevlerle ilgili daha ayrıntılı bilgi sağlanmıştır (14).

DDG tekniği, renkli DDG ve PW-DDG olmak üzere aynı prensibe dayanan iki ayrı yöntemle uygulanır.

2.6.1 RENKLİ DDG

İki boyutlu renkli DDG ve renkli M-mod DDG olmak üzere iki farklı şekilde uygulanmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hızlarına ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanır. Transdüser'a doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, uzaklaşan dokular mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra analiz edilerek doku hızları niceliksel olarak değerlendirilir (13). Renkli M-mod DDG özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur.

2.6.2 PULSED-WAVE DDG

Doppler ışını miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif ve negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek çözünürlük elde etmek için örnekleme genişliği 2-5 mm aralığında olmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan *Nyquist Limit* ayarları -20 cm/sn ile +20 cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitor hızının 50-100 mm/sn olması hızların ayırımının optimal olmasını sağlar. Elde edilen veriler sadece örneklemenin yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik işlevi her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi niceliksel olarak değerlendirilebilir (15).

PW-DDG Tekniğinin Avantajları (13)

- 1- Yüksek kalite sinyallerin elde edilmesini sağlar.
- 2- Hız ölçümüne ek olarak belli bir yerde anlık ve ortalama hızlanmanın ölçümüne olanak tanır.
- 3- Hız, akselerasyon ve duvar yerdeğişimi ile ilgili hızlı niceliksel ölçüm sağlar.

PW DDG Tekniğinin Uygulamasındaki Sınırlamalar (13)

- 1- Elle haritalama gerektirir.
- 2- Subendokardiyal ve subepikardiyal miyokardiyal hızların ayırımı olanaksızdır.
- 3- Farklı miyokard segmentlerinin aynı anda analizine olanak tanımaz.

2.6.3 NORMAL PULSED-WAVE DDG ŞEKLİ

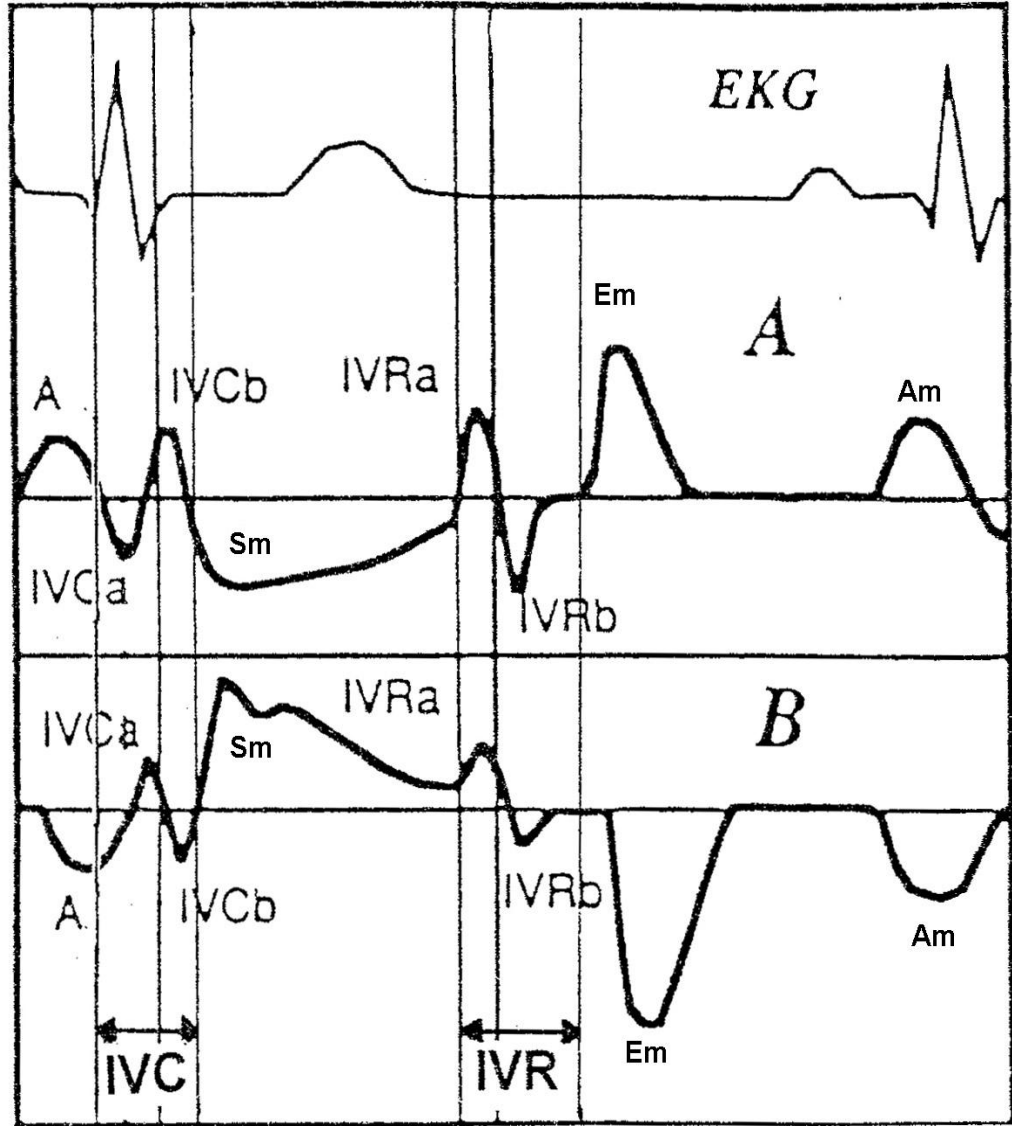
PW-DDG tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Geleneksel PW Doppler tekniğinde olduğu gibi PW-DDG tekniği açı bağımlıdır. Bu nedenle kalbin tüm düzlemlerdeki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PW-DDG ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir.

Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan apikal penceredir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annülüsün uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerde kolayca yapılabilir, apikal segmentler göreceli olarak sabit olduğu için apikal segmentlerde hız ölçümü zor veya mümkün olmamaktadır.

Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece ön septum ve arka duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle parasternal pencereden PW-DDG ile sadece bu iki duvarın kısa eksen hareketleri değerlendirilebilir.

Sistolde PW-DDG ile ardışık iki dalga saptanır. Bunlar izovolemik kasılma ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır (Şekil 2.5).

1. **İzovolemik Kasılma Fazı (IVC):** Bu fazda ventrikül hacmi değişmeden, basınç artarken, kalp uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmeden, dönme hareketi yapar (16). Kalbin dönme hareketine bağlı olarak düşük genliği olan, çok kısa süreli ve tek veya çift fazlı bir dalga görüntülenir (**IVCa ve IVCb**) (Şekil 2.5 ve 2.6).
2. **Ejeksiyon Fazı:** Apikal incelemede pozitif sistolik bir dalga (**Sm**) izlenir (Şekil 2.5 ve 2.6). Bu dalga semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce; semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.



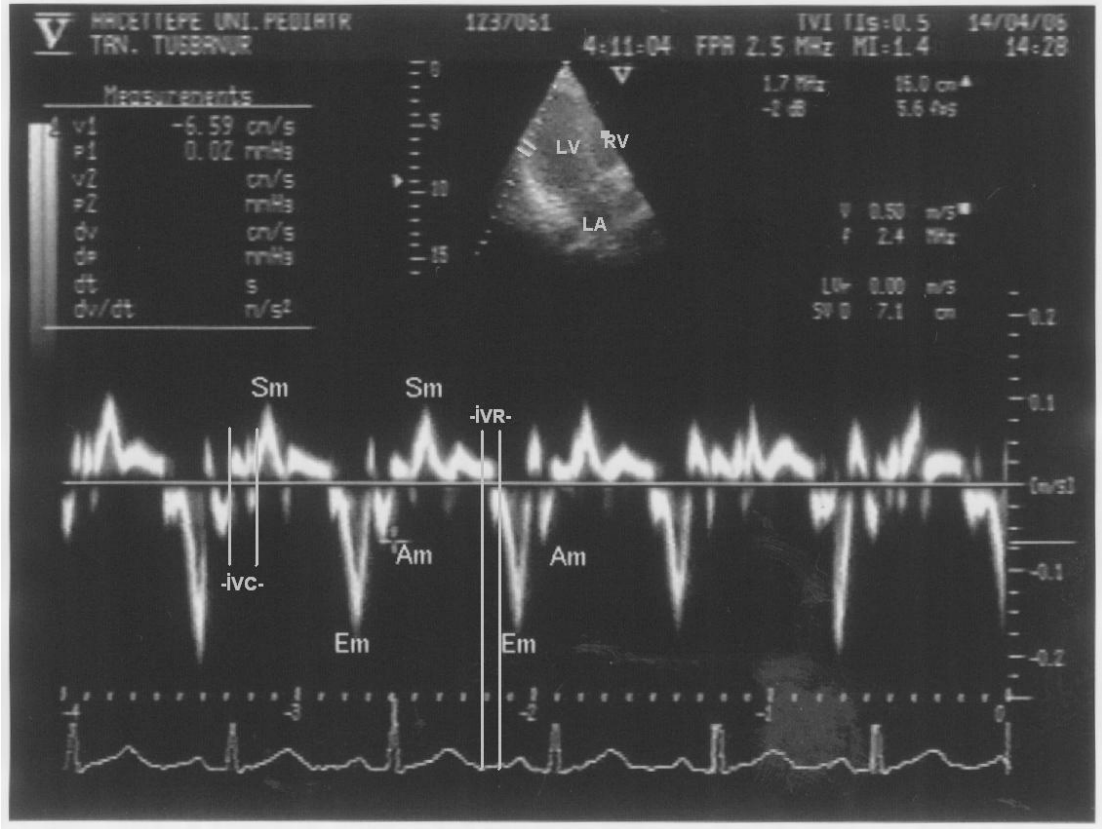
Şekil 2.5 PW-DDG Tekniği İle Septum ve Sol Ventrikül Arka Duvarından Elde Edilen Doku Hızlarının Şematik Çizimi. **EKG:** Elektrokardiyogram. **A:** Septal hareketler, **B:** Sol ventrikül arka duvar hareketleri, **IVR:** İzovolemik gevşeme, **IVC:** İzovolemik kasılma, **Sm:** Sistolde oluşan miyokardiyal hareketin hız dalgası, **Em:** Erken diyastolik doluş sırasında görülen miyokardiyal hareketin hız dalgası, **Am:** Geç diyastolde görülen miyokardiyal hareketin hız dalgası.

(Garcia MJ, Rogriguez L, Ares M, Griffin BP ve ark. Myocardial wall velocity assesment by pulsed Doppler tissue imaging: charasteristic findings in normal subjects. Am Heart J 1996;132:648-56) (102).

Diyastolde PW-DDG tekniği ile üç dalga saptanır. Bunlar izovolemik gevşeme, erken diyastol ve geç diyastol fazlarında oluşan dalgalardır (Şekil 2.5 ve 2.6).

1. **İzovolemik Gevşeme Fazı (IVRT):** Bu evrede düşük genlikli, kısa süreli, tek veya çift fazlı bir dalga elde edilir. Bu dalga kalbin dönme hareketine bağlıdır. Elektrokardiyogramdaki T dalgasının sonundan Em dalgasının başına kadar geçen süre içinde izlenir (Şekil 2.5). Sağlıklı bireylerde bölgesel IVRT, her miyokard segmentinde farklıdır. Bunun nedeni LV'de erken diyastolde eş zamanlı kasılma olmamasıdır (17)
2. **Erken Diyastolik Faz:** Apikal incelemede erken diyastolik doluşla birlikte negatif bir dalga (**Em**) elde edilir. Elektrokardiyogramda T dalgasından kısa bir süre sonra başlar (Şekil 2.5 ve 2.6). Em dalgası, erken diyastolde kalbin hızla genişlemesiyle oluşur. Bu dalga doğrudan miyokardiyal gevşemeye bağlı olduğu için, önyükten göreceli olarak bağımsızdır (18, 19). Sağlıklı bireylerde erken diyastolde, aktif LV gevşemesine bağlı olarak, LV basıncı LA basıncının altına inmekte ve mitral kapağın açılmasıyla transmitral erken akım oluşmaktadır. Miyokardiyal gevşeme ile başlayan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu nedenle sağlıklı bireylerde PW-DDG ile kaydedilen Em dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokardiyal hareket olmadığı için DDG ile bir dalga görüntülenmez (Şekil 2.5).
3. **Geç Diyastolik Faz:** Apikal incelemede negatif olarak görüntülenen, elektrokardiyogramda P dalgasından sonra başlayıp, fonokardiyogramda birinci kalp sesinden önce sonlanan bir dalga (**Am**) oluşur (20) (Şekil 2.5 ve 2.6). Atriyal kasılmayla gönderilen kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır. Am dalgası atriyal sistolde miyokardın gevşemesi pasif olduğundan,

doğrudan miyokard hareketiyle ilişkili değildir. Bu nedenle PW-DDG ile kaydedilen Am dalgası transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından sonra başlar.



Şekil 2.6. PW-DDG Tekniği İle Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü **ivc**: İzovolemik kasılma, **ivr**: İzovolemik gevşeme, **Sm**: Sistolde oluşan miyokardiyal hareketin hız dalgası, **Em**: Erken diyastolik doluş sırasında görülen miyokardiyal hareketin hız dalgası, **Am**: Geç diyastolde görülen miyokardiyal hareketin hız dalgası. (Hasta kayıtlarından alınmıştır).

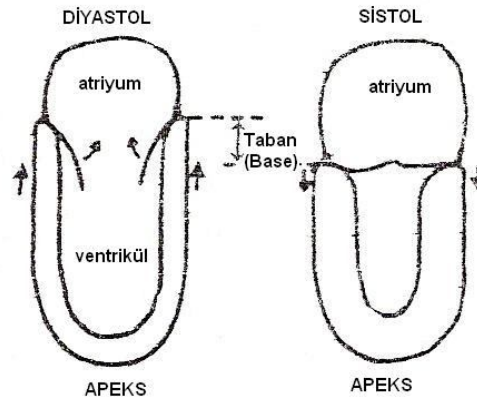
Miyokardiyal hızlar sağlıklı bireylerde segmentler arası değişiklik gösterir. Sm değerleri bazal segmentlerde lateral duvarda en yüksek, ön duvarda en düşük bulunmuştur. Em değerleri bazal segmentlerde arka duvarda en yüksek, septumda en düşük bulunmuştur. Am değerleri bazal segmentlerde arka duvarda en yüksek, septumda en düşüktür. Midseptumdaki değerler genel olarak kalbin bazal seviyesine göre daha düşük, apekte elde edilen değerler ise en düşüktür.

2.7 MİYOKARDİYAL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE GELENEKSEL ULTRASON TEKNİKLERİ İLE PW-DDG TEKNİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Duvar hareketi ile oluşan Doppler sinyalleri yüksek enerjilidir ve değerlendirilen yerle, *transdüser* arasındaki dokulardan etkilenmez. Bu nedenle 2D ekokardiyografide kötü ekojenitesi olan bireyler PW- DDG ile net olarak değerlendirilebilir (13). Hareket eden bir yapının dinamiği üç değişkenle tanımlanır; hız, hızlanma ve yerdeğiştirme. Geleneksel M-mod ve 2D ekokardiyografi ile ventriküler duvarların yerdeğişimi ölçülebilir ancak anlık hızlar ve hızlanmanın ölçümü bu tekniklerle zordur. İzovolemik dönem gibi kısa sürelerde çok düşük genlikli hızların ölçümü geleneksel M-mod ve 2D ekokardiyografi ile zordur. PW-DDG ile yüksek çözünürlük sayesinde izovolemik dönem gibi kısa sürelerdeki sistolik ve diyastolik hemodinamik olaylar değerlendirilebilir (13).

Ventriküler İşlevlerin DDG İle *Longitudinal* Eksende Değerlendirilmesi:

Sol ventrikülün tüm işlevi *longitudinal* ve dairesel yerleşimli miyokardiyal liflerin normal kasılmasına bağlıdır. Bu eksen boyunca olan kasılma temel olarak subendokardiyal liflerin kasılmasına bağlıdır. Özellikle iskemi gibi subendokardiyal katmanları etkileyen durumlarda, duvar hareketlerinin ilk anormallikleri *longitudinal* eksende ortaya çıkar. Kalbin apeksi hareket etmediği için, *longitudinal* eksendeki değişimler kalbin taban kısmındaki değişikliklerle saptanır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Sol Ventrikülün Pompalama Biçiminin Şematik Çizimi.

(Wandt B. Long-axis contraction of the ventricles. J Am Soc Echocardiogr 2000;13:699-706) (101).

2.8 DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ İLE ÇOCUKLARDA YAPILMIŞ OLAN ÇALIŞMALAR

Normal yenidoğanlarda, çocuklarda ve erişkinlerde annüler hareket hızlarının belirlenmesi, doğumsal veya edinilmiş kalp hastalığı olan bireylerde gelecekte yapılacak olan araştırmalara referans değerleri sağlamıştır (21, 22). Yenidoğanların yaşamın ilk yedi gününde, sağ ventrikülün postnatal fizyolojiye sol ventrikülden daha yavaş uyum sağlaması nedeniyle, miyokardiyal annüler indekslerde hızlı değişiklikler saptanmıştır (21). Çocuklarda annüler hızlardaki değişikliklerle kardiyak büyümeyi gösteren parametreler ve yaş arasında önemli ilişkiler gösterilmiştir. Cinsiyet ve diğer ekokardiyografik ölçümlerle DDG ile ölçülen hızlar arasında ilişki saptanmamıştır (22).

Obez çocuklarda annüler hareketlerin DDG ile değerlendirilmesiyle vücut kitle indeksi ile ters orantılı olan anormal diyastolik miyokardiyal işlevler saptanmış, erken diyastolik annüler hızlarda azalma ve atriyal kasılmaya bağlı olan diyastolik annüler hızlarda artış saptanmıştır (23).

Miyokardiyal hızların önyük ve ardyükten etkilenmesi konusunda yapılan çalışmalarda, cihazla atriyal septal defekti kapatılmış olan çocuklarda mitral annüler hareketin yüklenmeden bağımsızlığı gösterilmiştir (24). İşlem öncesi ve sonrası, erken diyastolik annüler hız ve bu hızın atriyal kasılma ile olan annüler hıza olan oranında değişiklik saptanmazken, pulmoner kan akımında, pulmoner/sistemik kan akım oranında ve LA basıncında oldukça belirgin değişiklikler saptanmıştır. Mitral ve pulmoner ven akım hızlarının atriyal septal defekt kapatılması ile belirgin olarak değiştiği görülmüş ve bu parametrelerin önyük bağımlı olduğu saptanmıştır (24).

Dilate ve hipertrofik kardiyomyopatisi olan çocuklarda DDG tekniği ile yüksek riskli hastalar saptanmıştır. Hipertrofik kardiyomyopatisi olan çocuklarda LV diyastolik işlevlerinin DDG tekniği ile yapılan ölçümleri ile hastaların klinik durumları ve prognozları arasında ilişki saptanmıştır. Ventriküler taşikardi, asistol, ölüm gibi istenmeyen sonuçlar görülen hastalarda en önemli belirtecin erken transmitral sol ventrikül doluş hızının, septal annüler diyastolik hıza olan oranının (E/Em) olduğu saptanmıştır.

İstenmeyen sonuçlar gözlenen hastalarda E/Em oranı 12.3'den yüksek bulunmuş, istenmeyen sonuçların gözlenmediği hastalarda ise bu oranın 7.4-11.2 arasında olduğu görülmüştür (25).

Dilate kardiyomyopati çocuklarda yapılan bir çalışmada LV sistolik (LV EF<%30) ve RV diyastolik işlev bozukluğunun (triküspid erken annüler diyastolik hız<8.5cm/sn) birlikte saptandığı hastalarda hastanede kalış sıklığı ve süresi, transplantasyon gerekliliği ve ölüm riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (26).

Sağ ventrikülün egzersize olan yanıtının DDG tekniği ile değerlendirilmesi ile Fallot tetralojisi (TOF) ameliyatı geçiren çocuklarda cerrahi sonrası sağ ventrikül (RV) işlevleri hakkında bilgi sağlanabilmektedir (27). Sistolik annüler hızların, normal çocuklarda ve TOF ameliyatı olan çocuklarda istirahatte ve egzersiz sırasında basınç değişimleri (dP/dt) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Egzersiz sırasında TOF ameliyatı olan çocuklar, normal çocuklarla karşılaştırıldığında sistolik annüler hızlarda belirgin farklılık saptanmıştır.

Doku Doppler görüntüleme tekniği, doğumsal kalp cerrahisi geçiren çocuklarda cerrahi sonrası sağ ventrikülün değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (28). İzovolemik kasılma sırasındaki miyokardiyal akselerasyonun (IVA) ölçümü miyokardiyal kasılmanın analizinde hassas ekokardiyografik bir ölçüm olarak geçerlilik kazanmıştır. *Atrial switch* ameliyatı yapılmış olan büyük arter transpozisyonlu daha büyük çocuklar ve genç erişkinlerde IVA'nın normal bireylerden farklı olduğu saptanmıştır (28). İzovolemik kasılma sırasındaki miyokardiyal akselerasyonun azalmasının global ve kesitsel olarak sistemik RV işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İzovolemik kasılma sırasındaki miyokardiyal akselerasyonun (IVA) ölçümü TOF ameliyatlı çocuklarda da RV'nin kasılma indeksi olarak düşünülmüş, bu hasta grubunda sağlıklı çocuklara göre erken ve geç diyastolik, sistolik ve izovolemik kasılma sırasında miyokardiyal hızların azaldığı saptanmıştır (29). TOF ameliyatı geçiren hastalarda pulmoner kapak yetmezliği derecesi ile IVA arasında oldukça önemli ilişki olduğu gösterilmiş,

pulmoner yetmezliğin derecesi arttıkça IVA'da azalma olduğu saptanmıştır (29).

Doku Doppler görüntüleme tekniği, miyokardiyal deformasyonun ölçümünü sağlayan miyokardiyal *strain* ve *strain rate'in* değerlendirilmesinde de kullanılmış, TOF ve hipoplastik sol kalp sendromu için düzeltme ameliyatı geçiren çocuklarda çalışmalar yapılmıştır (30,31).

Doku Doppler görüntüleme miyokardiyal performans indeksi (MPI) veya diğer adıyla *Tei indeksi* hesaplanmasında kullanılmıştır. Ventriküler geometriden bağımsız olarak ventrikül işlevlerinin global ölçümünü sağlayan MPI, DDG tekniği ile basitçe hesaplanabilmektedir (32). Doku Doppler görüntüleme tekniği ile hesaplanan MPI değerleri doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda miyokardiyal performansın değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Fallot Tetralojisi tanısıyla tüm düzeltme ameliyatı geçiren, pulmoner kapak yetmezliği olan çocuklar, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında DDG ile hesaplanan MPI değerlerinde farklılık saptanmıştır (32).

2.9 β -TALASEMİ MAJÖR HASTALIĞI

Eritrositler içerisinde yeralan hemoglobin molekülü oksijenin akciğerlerden dokulara taşınmasını sağlar. Normal koşullarda erişkin hemoglobininin %98'ini HbA, %2'sini HbA₂ ve eser miktarda HbF oluşturur. Globin zincirlerinin yapısını kodlayan genler 16. (α gen kümesi) ve 11. (β gen kümesi) kromozomlarda yeralır (33). Hemoglobin A molekülü iki α ve iki β zincirinden oluşan tetramerik bir proteindir. Alfa (α) globin kümesi ξ ve α -globin zincirlerinden; beta (β) globin kümesi ϵ , γ , β ve δ -globin zincirlerinden oluşur. Fetal hayatta hemoglobinin çoğunluğunu HbF oluşturur. Doğumdan sonra HbF konsantrasyonu düşmeye başlar. γ zincirlerinin yapımı yavaşlar, β zincirlerinin yapımı artmaya başlar.

Patogenez:

β -Talasemi hastalığı normal erişkin insandaki hemoglobin molekülünü (HbA) ($\alpha_2\beta_2$) oluşturan iki tip globin zincirinden β globin zincirinin azalmış sentezinden veya hiç sentezlenmemesinden kaynaklanır. Etkilenen gene bağlı olarak α -talasemi veya β -talasemi gelişir. Heterozigot sıklığının dünyada %7, ülkemizde %2.3 oranında olduğu düşünülmektedir (103). β -Talasemi hastalığı daha çok Akdeniz çevresindeki ülkeler, Ortadoğu, Hindistan ve Uzakdoğu'da görülür (33).

Fenotipik Heterojenlik:

β -talaseminin heterozigot taşıyıcılarında tek etkilenmiş allel bulunur ve hastalığın klinik etkileri görülmez. Düşük MCH (ortalama hücresel hemoglobin) ve MCV (ortalama hücre hacmi) gözlenir, eritrositlerde hafif derecede morfolojik değişiklikler bulunur, HbA₂ düzeyi artmıştır. Biosentez sırasında düşük β/α globin zinciri oranı gözlenir. Bu oranın düşük olması normalin biraz altında hemoglobin düzeyleri ile sonuçlanır. İki β -globin geninde de bozukluk olması oldukça geniş spektrumda klinik bulgularla sonuçlanır. Bu spektrum eritrosit transfüzyonuna bağımlı olunmasından (talasemi majör), hafif veya orta derecede anemiye (talasemi intermedia) kadar değişkenlik gösterir. Bugüne kadar 200'den fazla talasemik mutasyon tanımlanmıştır.

Patofizyoloji:

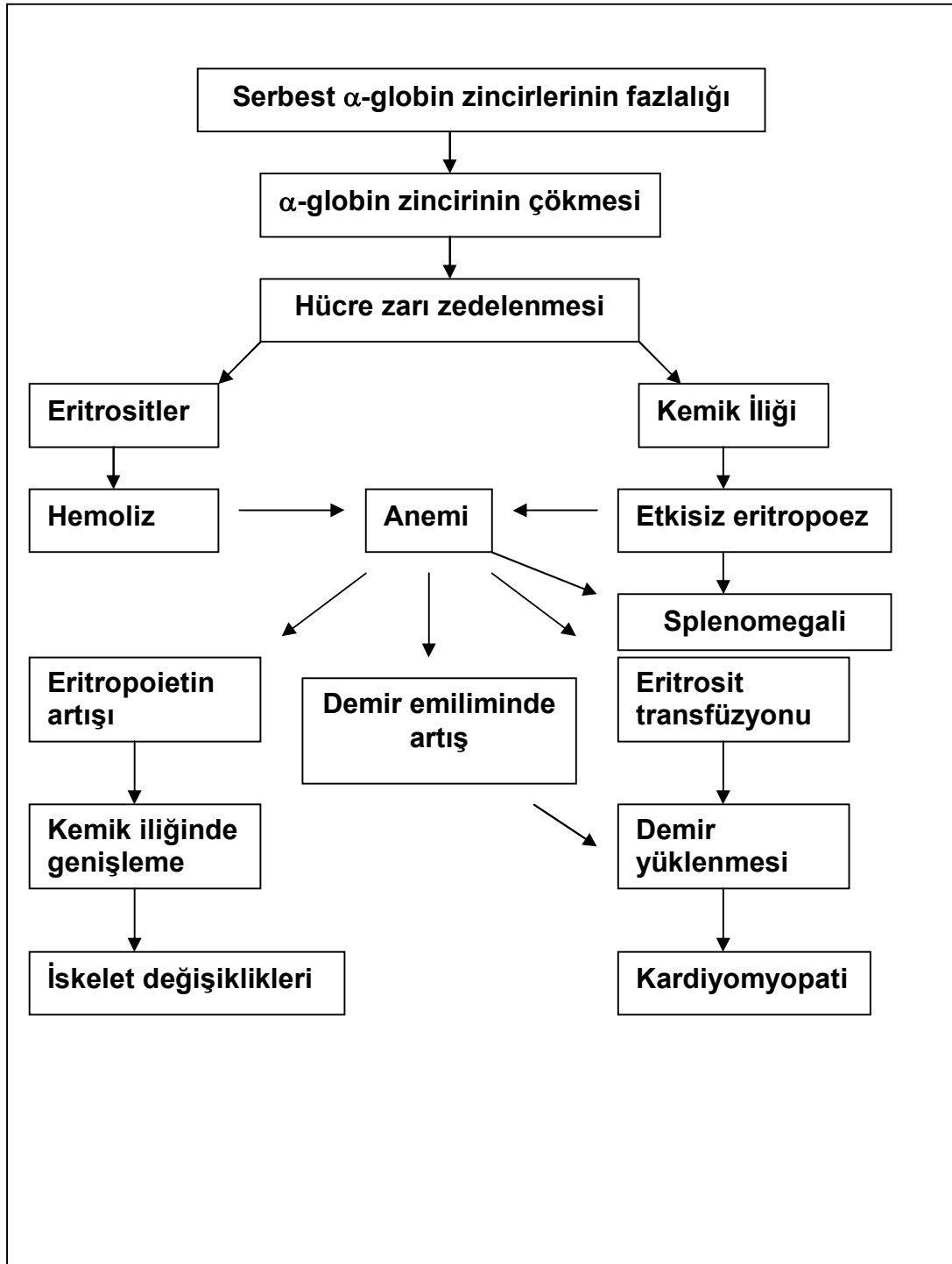
Şekil 2.8'de hastalığın patofizyolojisi özetlenmiştir.

β-Talaseminin Klinik Özellikleri:

Hastalığın klinik bulguları 6-24. aydan sonra görülmeye başlar (35). 6-24. aylar arasında anemi gelişmeye başlar. Letharji, büyüme, gelişme geriliği, anemiye bağlı olarak huzursuzluk, sürekli ağlama görülebilir. Kemik iliği anemiyi kompanse etmek için genişlemeye başlar, iskelet değişiklikleri görülür, frontal, parietal çukukluk, malar kemiklerde belirginlik, üst çenenin protrüzyonuna bağlı çenede maloklüzyon, kostalarda ve vertebralarda değişiklikler, uzun kemiklerde zayıflamalar görülür. Anemiye bağlı gelişen kalıcı hipoksiye bağlı olarak kalp hızında artış ve kalpte büyüme görülür (35).

Tanı:

Tanı zamanında anemi genellikle orta derecede veya ağırdır. Normoblastların bulunmasına bağlı olarak beyaz küre yanıtıcı olarak yüksek ölçülür. Trombosit sayısı normaldir. Periferik yayma incelemesinde belirgin hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target hücreleri ve normoblastlar görülür. Artmış retikülosit düzeyi, hiperbilirubinemi, hiperselüler kemik iliği, lateral kafa grafisinde kemik değişiklikleri izlenir. Tanı hemoglobin elektroforezi ve moleküler çalışmalar ile konulur, HbF artmış bulunur, %25-%95 arasında saptanır. Tanının doğrulanması için anne ve baba β-talasemi taşıyıcılığı açısından taranmalıdır. Transfüzyon yapılmış hastalarda HbA düzeyi yanıtıcı olarak yüksek bulunacağı için aile üyelerinin taranması ile bilgi edinilebilir (35).



Şekil 2.8. β-Talasemi Majör Hastalığının Patofizyolojisi.

(Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J. Genetic Basis and Pathophysiology. "Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia"(Ed. N Cappellini, A Cohen, A Eleftheriou, A Piga, J Porter)'da. Thalassaemia International Federation (TIF) Press, s. 3-5, 2000) (33).

Demir Yüklmesi:

Talasemili hastalarda eritrosit transfüzyonuna ve demirin gastrointestinal sistemde artmış emilimine bağlı demir yüklenmesi gelişir. İnsanlarda demir atılımını sağlayan bir mekanizma olmadığı için şelasyon tedavisi uygulanır. Serbest demir oldukça reaktif bir elementtir. Fe+++ ve Fe++ formları arasında değişkenlik gösterebilir, reaktivitesi nedeniyle zararlı serbest hidroksi radikaller oluşturabilir, hücre zarına, organellere ve DNA'ya zarar verebilir, hücre ölümüne ve fibrozise neden olabilir. Sağlıklı bireylerde demir dolaşımında transferrin molekülüne bağlıdır, demir fazlalığında hücre içi ve plazmada demire bağlanma kapasitesi aşıldığı için ortaya çıkan "serbest demir" dokulara zarar verir ve şelasyon tedavisi verilmezse ölümle sonuçlanır. Demir yüklenmesi, düzenli aralıklarla serum ferritin düzeylerinin ölçülmesi ile izlenir.

Demir Yüklmesine Bağlı Gelişen Komplikasyonlar:

Demir yüklenmesi, kardiyak komplikasyonlar, pituiter zedelenme, hipogonadizm, gelişme geriliği, osteoporoz, diabet, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, karaciğerde fibrozis ve siroza neden olabilir.

Diğer Komplikasyonlar:

Transfüzyonlara bağlı olarak bu hastalarda viral enfeksiyonlar (hepatit B, C ve HIV gibi) alınabilir. Viral enfeksiyonlar açısından yakın izlem ve gerekirse tedavi uygulanır. Transfüzyon gereksiniminin artması veya splenomegalinin belirginleşerek hastaya rahatsızlık vermesi splenektomi endikasyonu olduğunu gösterir.

Tedavi:

Kemik iliği transplantasyonu, talasemili hastalarda kesin tedavi yöntemidir (35). Kemik iliği transplantasyonu yapılamayan hastalarda aralıklı eritrosit transfüzyonları ile hemoglobin düzeyi transfüzyon öncesi 10 gr/dl'nin, transfüzyon sonrasında 12 gr/dl'nin üstünde tutulmaya çalışılır. Transfüzyonlara genellikle 3-4 haftada bir gereksinim olur.

Demir Yüklendiğinde Şelasyon Tedavisi:

Şelasyon tedavisi ile vücut için güvenli demir düzeyine ulaşmaya çalışılır. En etkin ve yaygın kullanılan demir şelatörü desferrioksamindir (Desferal®). Düzenli ve yeterli dozlarda kullanımının survivala ve demir birikimine bağlı gelişen komplikasyonlara etkisini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (36,37). Desferrioksamin 50 mg/kg dozunda abdominal bölgeye, ciltaltına, infüzyon pompası ile 8-12 saatlik infüzyonlarla, demir birikiminin derecesine göre haftada 5-7 gün sıklıkta verilir. En önemli dezavantajları maliyeti ve parenteral yolla verilmesidir. Şelasyon tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar oral yolla alınan deferipron (Ferriprox®, Kelfer®, L1) ve ICL670'tir. Deferipron, 50-75 mg/kg/gün dozunda oral verilir. Nötropeni, artropati, gastrointestinal rahatsızlık ve nadiren görülen hepatik fibrozis gibi yan etkiler kullanımını sınırlamaktadır. Desferrioksamin kullanamayan hastalarda deferipron, monoterapi olarak veya desferrioksaminle kombine olarak kullanılmaktadır. Kardiyomiyopati gelişmiş olan β -TM hastalarında desferrioksamin ve deferipron tedavilerinin kombine olarak kullanımının kardiyomiyopati bulgularının geridönüşümlü olabileceği gösterilmiştir (42-44).

2.10 TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA KARDİYAK BULGULAR

Etkin demir şelasyon tedavisi almayan hastaların çoğunda demir birikimine bağlı kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler ve ani ölüm görülebilir. Kardiyak sorunların erken dönemde saptanması ve uygun tedavinin başlanması için kardiyoloji uzmanları ile işbirliği gereklidir.

Transfüzyon bağımlı β -TM hastalarının yaşam süresi ve kalitesi son yıllarda değişmiş, yaşamın üçüncü dekadı ve sonrasına kadar uzamıştır (38,39). Ancak, talasemili hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyak komplikasyonlar olmaya devam etmektedir. 35 yaşına kadar %50 oranında mortalite bildirilmektedir (34). Genellikle transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 9-10 gr/dl arasında olan ve düzenli transfüzyon alan bir talasemi hastasında demir şelasyon tedavisi verilmezse 10 yaşlarından sonra demir birikimi, 16 yaşından sonra kardiyomyopati görülebilir. Kardiyomyopati

gelişimden sonra survival 3 aya kadar düşebilir. Kardiyak bulgular yaklaşık 20 gr demir birikiminden sonra saptanmaya başlanır (34).

Kardiyak demir birikimi homojen dağılım göstermez, daha çok epikardiyal katmanlarda, interventriküler septum ve serbest duvarda biriktiği saptanmıştır (34). Miyofibrillerde demir birikimine bağlı parçalanma ve miyositlerde mitokondri hacminde azalma görülür. Hayvan çalışmalarında miyokardiyal demir miktarı ile kardiyak işlev bozukluğu arasında direkt ilişki gösterilmiştir (40, 41).

Demir birikimine bağlı konjestif kardiyomiyopati bulgularının desferrioksamin şelasyon tedavisiyle geridönüşümlü olduğu ve desferrioksaminin kardiyak işlevleri düzelttiği saptanmıştır (42-44). Talasemi hastalarında kardiyomiyopati gelişiminin sadece demir birikimine bağlı olmadığı, viral myokarditin de etkisi olduğu düşünülmüştür. Kremastinos ve diğ.'nin (45) çalışmasında 5 yıllık izlem süresi boyunca 1048 talasemi hastasının 47'sinde (%4.5) miyokardit geliştiği ve miyokardite bağlı ventrikül işlevlerinin belirgin ölçüde bozulduğu saptanmış, miyokardit saptanmayan hastaların hiçbirisinde sol ventrikül işlev bozukluğu olmadığı bildirilmiştir.

Talasemi majörlü hastalarda miyokard dokusunda demir birikimine bağlı olarak ventriküllerin sistolik ve diyastolik işlevlerinde bozulma ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir.

Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu gösterilen hastalarda yaşam süresinin oldukça kısalmış olarak saptanması, sistolik işlev bozukluğunun hastalığın oldukça geç bir evresini yansıttığını düşündürmüştür (46, 47). Diyastolik anormallikler daha erken görüldüğü ileri sürülmüştür (48-50).

Normal ekokardiyografik incelemelerde saptanmayan işlev bozuklukları dinamik çalışmalarla saptanmaktadır. Dobutamin stres ekokardiyografisi ile asemptomatik talasemi hastalarında dobutamin infüzyonu sonrasında sol ventrikül EF'sinde azalma ve izovolemik gevşeme süresinde uzama, sol ventrikülde gevşeme bozuklukları saptanmıştır (51). Talasemi hastalarında istirahat ve egzersiz ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında, LV sistolik işlevlerinin egzersiz sırasında bozulduğu saptanmıştır (52).

Talasemi hastalarında anormal LV doluş şeklinin eşlik ettiği restriktif kardiyomiyopati bulguları da bildirilmiştir (53,54).

Sağlıklı bireylere göre bu hastalarda LV sistol ve diyastol sonu ve LA çapları daha yüksek, KF değerleri daha düşük, mitral E hızları ve E/A oranları daha yüksek saptanmıştır (55).

Asemptomatik ve normal sol ventrikül işlevleri olan talasemi majörlü hastalarda ekokardiyografide ilk görülen anormalliğin LV diyastol sonu çapında artış olduğu saptanmıştır (56).

Kalp yetmezliği gelişmiş olan talasemi hastalarında prognozu belirleyen parametreleri saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada 131 β -Talasemi majör hastası 10 yıl süre ile değerlendirilmiş ve EKG'de V1 ve V3 arası T dalga inversiyonu varlığı, kalp hızı artışı, aort kökü çapı ve LV EF'sinde azalmanın kardiyak komplikasyonlar için daha büyük risk oluşturduğu saptanmıştır (57).

Ortalama yaşları 27.3 ± 6.3 yıl olan 202 β -TM hastasında yapılmış başka bir çalışmada, 9 hastada LV sistolik işlev bozukluğu, 5 hastada konjestif kalp yetmezliği saptanmıştır (58). Talasemi hastalarında sağlıklı bireylere göre LA, LV çapları, LV kitlesi ve kardiyak debi daha yüksek, periferik direnç ve LV ardyükü daha düşük bulunmuştur. LV duvar kalınlığı sağlıklı bireylerle aynı bulunmuştur. Kalp hastalığı olan talasemi hastalarında ise sağlıklı bireylere göre duvar kalınlığı daha düşük bulunmuştur. Hematolojik parametreler ve pulmoner arter basıncı ile kalp hastalığı arasında ilişki saptanmamıştır (58).

2.10.1 TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA DİYASTOLİK İŞLEVLER

β -Talasemi majör hastalarında LV'nin sistolik işlevleri hakkında ayrıntılı çalışmalar yapılmış olmasına karşın, diyastolik işlevlerle ilgili daha az çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir (48, 49, 59).

Spirito ve diğ.(48), hastalığın erken döneminde de LV diyastolik işlev bozukluğu olabileceğini bildirmiştir. Başka çalışmalarda ise uzamış gevşeme ve restriksiyon bulguları saptanmamıştır (49, 59).

Kremastinos ve diğ.'nin, normal LV sistolik işlevleri olan 88 β -TM hastasını değerlendikleri çalışmalarında, mitral E ve A sağlıklı bireylere göre daha yüksek, E/A oranı, IVRT ve DT değerleri sağlıklı bireylerle benzer bulunmuştur (49). Restriktif LV anormallikleri sadece yaşları daha büyük olan 7 β -TM hastasında saptanmış, normal LV sistolik işlevleri olan β -TM hastalarında görülen diyastolik ölçümlerin kronik anemiye bağlı görülen artmış önyüke bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Kremastinos ve diğ.'nin, 38 erişkin β -TM hastasını (28 normal ve 10 anormal LV işlevleri olan) PW Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilerek, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, normal LV sistolik işlevi olan hastalarda mitral E ve A sağlıklı bireylere göre daha yüksek, mitral E/A oranı ve DT aynı bulunmuştur. Sol ventrikül sistolik işlevleri bozuk hastalarda mitral E ve mitral E/A oranı sağlıklı bireylere göre daha yüksek, mitral A daha düşük saptanmıştır (59).

Sol ventrikül diyastolik işlevlerinin prognostik önemini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, yaşları 4-25 yıl arasında olan, transfüzyon alan 45 β -TM hastası 5 yıl süre ile izlenmiş, Doppler ekokardiyografi ile EF, LA boşalma indeksi, mitral E ve A, mitral E/A oranı, IVRT, total diyastol süreleri değerlendirilmiştir (60). Tüm hastalarda başlangıçta normal LV sistolik işlevler gözlenmiştir. Yaşça daha büyük hastalarda ve demir birikimi daha belirgin olanlarda diastolik işlev bozukluğu olduğu görülmüştür. Başlangıçta diyastolik işlev bozukluğu olan hastalarda izlem süresi içerisinde yaştan bağımsız olarak kalp yetmezliği ve bir kısmında eksitus geliştiği saptanmıştır. Total diyastol süresi, mitral E süresi ve mitral E değerleri gibi LV diastolik doluş değişkenlerinin prognozu belirlediği saptanmış, bu değişkenlerin desferrioksamin ve kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılması önerilmiştir.

Yaprak ve diğ.'nin yaptığı bir çalışmada konjestif kalp yetmezliğine ait klinik bulgusu olmayan 63 β -TM hastası değerlendirilmiş, sağlıklı bireylere göre mitral E/A oranı daha yüksek, mitral A daha düşük bulunmuş, hastaların %54'ünde sol ventriküle ait restriktif diyastolik, %13'ünde sistolik anormallikler saptanmıştır (61). Diyastolik anormallik saptanmayan hiçbir

hastada sistolik anormallik saptanmamıştır. Ortalama ve maksimum serum ferritin düzeyleri, transfüzyon miktarı ve sol ventrikül diyastolik indeksleri arasında ilişki saptanmamıştır.

2.10.2 TALASEMİLİ HASTALARDA PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON (PAH)

β -talasemi majör hastalarında pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) görülebilir. PAH bulunan hastalarda pulmoner arterde (PA) genişleme, telekardiyografide pulmoner konusta belirginlik, EKG'de RV hipertrofisi, ekokardiyografide RV'de genişleme ve normal LV işlevleri saptanmıştır (62). Kardiyak kateterizasyonda PA basıncında yükseklik, pulmoner vasküler dirençte artış olduğu görülmüştür.

PAH, bazı yayınlarda talasemi intermedia hastalarında daha sık olarak bildirilmiş olmasına rağmen β -TM hastalarında da görülmektedir (63). Du ve diğ.'nin, β -TM majör hastalarında PAH sıklığını ve başlangıç yaşını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, yaşları 2-24 yıl arasında olan 33 β -TM hastasıyla, 33 sağlıklı birey ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir (63). Çalışmada triküspid yetmezliği (TY) derecesinden sistolik transtriküspid gradient ölçülerek RA basıncı eklenerek PA sistolik basıncı (PASP) hesaplanmış, pulmoner akım tepe hızına kadar geçen süre ölçülmüştür. 33 hastanın 28'inde TY saptanmış, PASP ortalama 47 ± 15 mmHg (18-94 mmHg) ölçülmüştür. Pulmoner arter sistolik basıncı >30 mmHg'nin üstünde olan hastaların 22'sinin 10 yaşın üstünde olduğu saptanmıştır. Pulmoner arter basıncının LV EF'si, mitral E/A oranı ve transfüzyon miktarı ile ilişki gösterdiği saptanmıştır.

Splenektomi yapılmış β -TM hastalarında PAH daha sık görülebilmektedir (62, 64). Splenektomi yapılmış hastalarda ortalama trombosit sayısı, plazma β_2 tromboglobulin ve trombin-antitrombin III kompleks düzeylerinin artması hiperkoagulabilite olması ve trombosit aktivasyonunun ve trombotik PAH'a neden olduğu ileri sürülmüştür (64).

PAH gelişimi için risk faktörlerinin kız cinsiyet, hemoglobin E/ β talasemi genotipi, splenektomi sonrası geçen süre, belirgin anemi,

normoblast miktarı, trombositoz ve çok yüksek serum ferritin düzeyleri olduğu saptanmıştır (63).

2.10.3 TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA SAĞ KALP İŞLEVLERİ VE TRİKÜSPİD YETMEZLİĞİ

Talasemi majör hastalığında sağ kalp işlevlerinin değerlendirildiği çalışmalar daha az yapılmış ve mekanizma tam anlaşılamamıştır.

Talasemi majör hastalarında görülen sağ kalp yetmezliğinin, akciğer hemosiderozisine sekonder gelişmiş PAH'a bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak PAH bulunmadan da, sağ ventrikülde demir birikimine bağlı sağ kalp yetmezliğinin gelişebileceği gösterilmiştir (65). Ağır kalp yetmezliği olan β -TM hastalarında sağ ventrikül kardiyomiyopatisi ve sol ventrikül işlev bozukluğunun birlikte görüldüğü ve sağ kalp yetmezliğinin temel nedeninin PAH olmadığı saptanmıştır (65). Kalp yetmezliği bulguları olan 29 β -TM hastası ve yetmezlik bulguları olmayan 10 hastanın sağ ventrikül işlev bozukluğunun kardiyak katerizasyonla değerlendirildiği bir çalışmada sadece 2 hastada kor pulmonale bulguları, 1 hastada konstriktif perikardit, 26 hastada sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu ve her iki ventrikülde restriktif doluş paterni saptanmıştır. Kalp yetmezliği olan hastalarda PA basıncı ve PVR, kalp yetmezliği olmayan hastalara göre hafif yükselmiş olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği olan hastalarda, yetmezlik olmayanlara göre PA basıncı ile ilişkisiz daha düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olduğu saptanmıştır (%29 \pm 9'a karşılık %59 \pm 6) (65).

Sağ ventrikül doluş şekillerinin değerlendirildiği bir çalışmada, normal LV işlevi olan 79 β -TM hastası incelenmiş, mitral ve triküspid akım deselerasyon süresinde kısalma, anormal gevşeme ve anormal RV doluş şekilleri saptanmış, triküspid deselerasyon zamanının kısalmasının kalp yetmezliği açısından prognostik değer taşıdığı bildirilmiştir (66).

Wu ve diğ. (67), β -TM hastalarında sağ kalp işlevlerini değerlendirmiş, triküspid yetmezliğinin (TY) sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda olduğunu saptamışlardır (%30.8'e karşılık %11.4). Triküspid yetmezliği bulunan talasemi hastalarında splenektomi insidansı, trombosit sayısı ve

MKG ile miyokardiyal sinyal yoğunluğu oranı daha fazla bulunmuştur. Triküspid yetmezliği bulunan hastalarda RV çıkış yolu akselerasyon zamanı (AT) daha kısa ve AT/RV ejeksiyon zamanı oranı daha az saptanmıştır. Bu bulgu TY bulunan talasemi hastalarında yüksek PA basıncının varlığını doğrulamaktadır. Triküspid yetmezliğinin splenektomi, trombositoz, yüksek PA basıncı veya kardiyak demir birikimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (67).

2.10.4 TALASEMİLİ HASTALARDA VALVÜLER ANORMALLİKLER

Ventrikül işlev bozukluğu ve PAH, bu hastalarda en sık görülen kardiyak anormallikler olmasına rağmen talasemi hastalarında valvüler yetmezlik, endokardiyal kalınlaşma, kalsifikasyon ve mitral kapak prolapsusu (MVP) ve mitral korda rüptürü olabileceği bildirilmiştir (68).

2.10.5 TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA KARDİYAK İŞLEVLERİN DÜZELMESİ İÇİN VERİLEN TEDAVİLER

β -Talasemi majör hastalarında desferrioksamin şelasyon tedavisinin LV kitle artışı durdurduğu, LV sistolik işlevlerini düzelttiği, LV duvar kalınlığı ve dilatasyonunu azalttığı bildirilmiştir (69).

Oral demir şelatör tedavisi deferipron (DFP, L1) tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada β -TM hastalarına, 3 yıl süre ile 50-75 mg/kg/gün dozunda oral deferipron verilmiş, serum ferritin düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır (70).

Talasemi hastalarında kronik anemiye bağlı görülen doku hipoksisinin serbest yağ asidi oksidasyonunu ve miyokardiyal hücrelerde ATP yapımını bozduğu, bu nedenle oral L-karnitin tedavisinin sistolik ve diastolik kardiyak işlevleri düzeltebileceği bildirilmiştir. 30 talasemi hastasına 6 ay süre ile oral 50 mg/kg/gün dozunda L-karnitin tedavisi verilmesi sonrası, LV EF'si ortalama 58.3 ± 10 'dan to 64 ± 10 'a yükselmiştir (71).

Uzun süreli anjiyotensin-konverting enzim inhibitörü olan enalapril tedavisinin LV sistolik ve diastolik işlevlerini düzelttiği bildirilmiştir. Enalapril tedavisi ile KF'de artış, E/A oranında azalma gözlenmiştir. (55).

2.11 TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA DDG TEKNİĞİ İLE YAPILMIŞ OLAN ÇALIŞMALAR

Doku Doppler görüntüleme tekniği ile talasemi hastalarında yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır .

PW-DDG tekniği ile miyokardiyal hızların ve zaman intervallerinin analizi yapılarak oldukça minör diyastolik değişikliklerin saptanabileceği bildirilmiştir (18, 72, 73). Mitral annülüsün lateral köşesinde kaydedilen erken diyastolik hızın sol ventrikül gevşemesi ile ilgili hacimden bağımsız bir indeks olduğu gösterilmiştir (18, 74).

Normal LV sistolik işlevleri olan β -TM'li hastalarda, DDG ile LV sistolik ve diyastolik işlevlerin değerlendirildiği ilk çalışma, 2003 yılında Iarussi ve diğ. tarafından yapılmıştır (75). Bu çalışmada β -TM tanısı olan, 16 yaşın üzerinde, klinik olarak belirgin kalp hastalığı olmayan, aktif veya geçirilmiş perikardit öyküsü bulunmayan, M-mod ekokardiyografik incelemede LV diyastol sonu çapı 54 mm'nin altında, KF'si %30'un üzerinde olan, 15-25 günde bir, hemoglobin düzeyini 9 gr/dl'nin üstünde tutacak şekilde transfüzyon alan, en az bir yıldır desferrioksamin şelasyon tedavisi alan, kardiyak etkisi olan farmakolojik tedavi almayan, 30 hasta, 30 sağlıklı kontrol bireylerle karşılaştırılmış, hastalar transfüzyon öncesi ve sonrası 48 saat içinde M-mod ekokardiyografi ve DDG tekniği ile değerlendirilmiştir. Sol ventrikül diyastolik işlevlerinin değerlendirilebilmesi için PW Doppler ile mitral E, A, E/A oranı, DT, IVRT değerleri; PW-DDG ile miyokardiyal erken diyastolik hız (Em), geç diyastolik hız (Am), Em/Am oranı, bölgesel relaksasyon süresi (IVRTm), bölgesel deselerasyon süresi (DTm), miyokardiyal ejeksiyon süresi (ETm) ölçülmüştür. Talasemi hastalarında LV sistol ve diastol sonu çapları, LA boyutları, LV kitle indeksi değerleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek, KF daha düşük bulunmuştur. Duvar kalınlıkları talasemi hastaları ve sağlıklı bireylerde aynı bulunmuştur. Transfüzyon öncesi mitral E, sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunurken, E/A oranı, DT, IVRT değerleri arasında fark saptanmamıştır. Transfüzyon sonrası bu değerler arasında fark saptanmamıştır. Kalp hızı transfüzyon öncesi β -TM hastalarında yüksek bulunurken transfüzyon sonrası sağlıklı bireylerle aynı bulunmuştur. Doku

Doppler görüntüleme sonuçları karşılaştırıldığında, β -TM hastaları ve sağlıklı bireyler arasında transfüzyon öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde bölgesel ejeksiyon zamanı (ETm) dışında fark saptanmamıştır. Talasemi hastalarında transfüzyon öncesi mitral lateral anulus ETm değerleri sağlıklı bireylere göre belirgin olarak daha kısa bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde E/A değerleri ve Em/Am arasında ilişki saptanırken, talasemi hastalarında transfüzyon öncesi veya sonrası bu ilişki saptanmamıştır (75). Bu çalışmaya göre kalp yetmezliği olmayan talasemi hastalarında PW-DDG ile belirgin bir diyastolik işlev bozukluğu olmadığı görülmüştür. Uzamış bir gevşeme paterni izlenmemiş; DT, IVRT arasında fark saptanmamıştır. Mitral E ve A değerlerinin transfüzyon öncesi kontrollere göre yüksek bulunması, kronik anemiye bağlı olan hiperdinamik yanıt ile açıklanmıştır. β -talasemi majör hastalarında önyük bağımlı değişikliklerin olduğu öne sürülmüştür.

Kremastinos ve diğ.'nin çalışmasında β -TM hastalarında restriktif diyastolik anormallikler tanımlanmıştır (59). Ancak Iarussi ve diğ., bu bulguların gerçek bir restriksiyondan çok artmış önyük ve hiperdinamik yanıtla bağlı sonuçlar olduğunu ileri sürmüştür (75).

Spirito ve diğ.'nin çalışmasında da β -TM hastalarında restriktif diyastolik anormallikler tanımlanmıştır (48). Yaş ve vücut yüzey alanı DT ve IVRT değerlerini etkileyen birincil faktörler olduğu için ve daha genç talasemi hastaları çalışıldığı için bu sonuçlardan farklı sonuçlar saptanmıştır (48).

İdiopatik hemokromatoziste restriktif LV doluş anormallikleri bildirilmiştir. Iarussi ve ark., β -TM hastalığının kronik hemolitik anemi ve demir birikiminin birlikte görüldüğü bir hastalık olduğu ve gerçek bir hemokromatozis olmadığı için farklı sonuçlar saptanabileceğini belirtmişlerdir (75).

Rychik ve diğ.'nin çalışmasında mitral lateral kenar E/A ve Em/Am değerleri arasında ilişki saptanmıştır (11). Talasemi hastalarında bu ilişkinin izlenmemesi, bu hastalarda görülen artmış önyük ve hiperdinamik yanıtla bağlanmaktadır (75).

Sonuç olarak β -TM hastalarında DDG tekniği ile yapılmış çalışmalar oldukça sınırlı ve bu çalışmaların sonuçları farklı olduğu için bu konuda yeni çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

2.12 TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA KARDİYAK MRG İLE YAPILMIŞ OLAN ÇALIŞMALAR

Kardiyak MRG tekniğinin kullanıma girmesi ile LV ve RV EF'si, miyokardiyal kitle ve duvar stresi niceliksel olarak ölçülebilmekte, miyokardiyal kasılma, sistol sonu hacim-basınç ilişkilerinin değerlendirilmesi ile analiz edilebilmekte, duvar hareket anormallikleri değerlendirilebilmektedir (76).

Miyokardiyal demir birikiminin kardiyak MRG tekniği ile niceliksel ölçümü için farklı teknikler kullanılmıştır (77,78). Miyokardiyal demir miktarının günümüzde güvenilir ölçümü için 2001 yılında Anderson ve diğ.'nin geliştirdiği T2* tekniği kullanılmaktadır (78). Anderson ve diğ.'nin 106 β -TM hastasında kardiyak MRG ile miyokardiyal demir miktarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, MRG T2* değerleri ile ventriküler işlevler arasında yüksek derecede ilişki saptanmış, miyokardiyal demir miktarı ile serum ferritin ve karaciğer demir miktarı arasında ilişki saptanmamıştır (78).

2006 yılında Pepe ve diğ.'nin T2* multieko MRG tekniği ile 53 β -TM hastasını değerlendirdikleri çalışmada 12 ayrı segmentte ve global T2* değeri ölçülmüş, global T2* değerleri ile midseptum T2* değerleri arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (79).

Talasemi hastalarında kardiyomiyopati bulguları gelişmeden DDG ve MRG ile erken dönemde sistolik ve diyastolik anormallikler saptanabilmektedir. Kardiyak işlevlerin değerlendirilmesinde ekokardiyografi ve kardiyak MRG tekniklerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma 2003'de Vogel ve diğ. tarafından yapılmıştır (80). Kalp yetmezliği bulgusu olmayan 52 β -TM hastasında DDG ile RV ve LV serbest duvar ve septumda bazal ve apikal segmentler arası 3 ayrı yerde ölçülen değerler yaş eşleştirilmiş sağlıklı bireylerin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Miyokardiyal demir birikimi MRG ile midseptumda T2* değeri ölçümüyle analiz edilmiş, T2* değerleri 20-83 msn arasında ölçülmüş, T2*<20 msn ise anormal miyokardiyal demir birikimi olarak kabul edilmiştir (78). Yaş ortalamaları 29.2 yıl (14.2-43.1) olan hastaların %73'ünde DDG ile sistolik anormallikler, %61'inde diyastolik

anormallikler saptanmıştır. Talasemi hastalarında RV ve LV'de miyokardiyal hızlar sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. T2* değeri ve miyokardiyal hız değerleri arasında korelasyon saptanmıştır. Hastaların %73'ünde demir birikimi saptanmış, T2*<20 msn bulunmuştur. Anormal demir birikimi saptanan hastaların %87'sinde, demir birikimi saptanmayan hastaların %35'inde duvar hareketi anormalliği saptanmıştır. Duvar hareketi anormalliği saptanan hastalarda T2* değeri 15.1±15.8 msn, normal duvar hareketi saptanan 30±19 msn ölçülmüştür. Bu çalışmada DDG'nin anormal demir birikimini saptamada hassasiyeti %88, özgüllüğü %65 olarak bulunmuştur. Miyokardiyal hızların bazal segmentten apikal segmente doğru azaldığı saptanmıştır. Hastaların %96'sının MRG ile hesaplanan EF'si normal bulunmuştur. Bu çalışmada kalbin global olarak işlevlerinin korunmuş olduğu talasemi hastalarında DDG ile saptanan bölgesel duvar hareketi anormalliklerinin kardiyak hastalığın erken bir bulgusu olabileceği belirtilmiştir (80). DDG tekniğinin talasemi hastalarının kardiyak işlevlerini ve şelasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmede, güvenilir, basit, tekrarlanabilir ve MRG'den daha yaygın kullanılacak bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür (80).

Endomiyokardiyal biyopsi ve histolojik inceleme ile miyofibrillerdeki demir birikimi değerlendirildiğinde miyokardiyal demir miktarı ve serum demir, serum ferritin ve transferrin düzeyleri arasında ilişki saptanmamış olması kalpte direkt demir birikiminin değerlendirilmesi gereğini ortaya koymaktadır (81). Demir birikiminin kalpte homojen değil dağınık tarzda ve *interstisyumdan* çok miyositlerde olduğu gösterilmiştir (81). Miyokardiyal demir birikimi kalbin her yerinde olabilmektedir. Vogel ve diğ.'nin çalışmasında miyokardiyal demir birikimine bağlı duvar anormalliklerinin septumda daha belirgin olduğu görülmüştür (80).

β-talasemi majör hastalarında kardiyak MRG ile ölçülen miyokardiyal demir düzeyleri ile LV diyastolik işlevleri karşılaştırılmıştır (82). Düzenli transfüzyon alan 67 hastanın erken tepe doluş hızları ve atrial tepe doluş hızları ventriküler hacim-zaman eğrilerinden hesaplanmış, miyokardiyal demir birikimi T2* ölçümleriyle değerlendirilmiştir (82). Hastaların %69'unda (46/67),

miyokardiyal demir birikimi saptanmış, erken tepe doluş hızları ile T2* arasında ilişki gösterilemezken, atriyal tepe doluş hızı ve bu iki parametrenin oranı ile T2* arasında daha iyi bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diyastolik miyokardiyal işlevleri yansıtmaması açısından T2* değerlerinin yeterli hassasiyet taşımadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak talasemi hastalarında miyokardiyal demir birikiminin değerlendirilmesinde kardiyak MRG ile T2* değeri ölçümü hassas, güvenilir, hızlı ve tekrarlanabilir bir tekniktir, ancak kardiyak MRG'nin pahalı olması ve yaygın olarak bulunmaması tekniğin kullanımını sınırlamaktadır.

BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA EVRENİ

Çalışma evreni, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ünitesi'nde β -TM tanısı nedeniyle transfüzyon alan ve Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi'ne kardiyovasküler sistem incelemesi için başvuran hastalardan ve masum üfürüm saptanarak kardiyovasküler sistem incelemesi için başvuran sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Çalışma için tüm bireyler bilgilendirilerek onam alındı. Etik kurul izni alındı.

3.2 ÇALIŞMA DIŞI TUTULMA KRİTERLERİ

Kardiyovasküler sisteme ait yakınması olan, fizik inceleme sonucu kalp yetmezliği bulgusu saptanan veya M-mod ekokardiyografik incelemede doğumsal kalp hastalığı veya LV sistolik işlevlerinde anormallik saptanan bireyler çalışma dışı tutuldu.

Kontrol grubu yaş, vücut ağırlığı ve boy eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Kendisinde veya ailesinde hematolojik, pulmoner ve kardiyak hastalık öyküsü olan, klinik, EKG veya ekokardiyografik bulgularında anormallik saptanan bireyler kontrol grubuna alınmadı.

3.3 ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışma grupları β -TM'li hastaların oluşturduğu grup (Grup I) ve bu hastalarla yaş, kilo ve boy eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (Grup II) olmak üzere iki gruptan oluşturuldu.

3.4 FİZİK İNCELEME

Çalışmaya alınan tüm bireylerin fizik inceleme ile kardiyovasküler sistemleri ayrıntılı olarak değerlendirildi, diğer sistemlere ait hastalıkları olup olmadığı incelendi. Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve kalp hızları kaydedildi.

3.5 LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Çalışmaya katılan bireylerden çalışma anında hemoglobin düzeyi, serum ferritin ve plazma B tipi peptid düzeyleri için kan örneği alındı.

3.6 EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

Çalışmaya alınan tüm bireylere iki boyutlu, M-mod, renkli, PW Doppler ekokardiyografi ve PW doku doppler görüntüleme yapıldı. Kayıtlar sırasında eş zamanlı olarak EKG kaydı alındı. Tüm hastalar ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde normal sinüs ritmindeydi.

İnceleme Zamanı:

β -Talasemi majörlü hastalara transfüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde, sağlıklı bireylere çalışma için uygun zamanda ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Kullanılan Cihaz:

General Electric Vingmed System five Performance® (Vingmed Sound, Horten, Norveç) ekokardiyografi cihazı kullanıldı.

Transdüserler:

3,5 veya 2,5 MHz frekanslı *transdüserler* kullanıldı.

İnceleme Pozisyonu:

İnceleme yapılan bireyler iki boyutlu ekokardiyografi ile optimal görüntü sağlanacak şekilde sırtüstü veya sol yan pozisyonda yatırıldı.

Tüm kayıtlar normal solunum sırasında alındı. PW Doppler ölçümleri hastalara solunumlarını tutturarak inspiryum sonunda alındı.

3.6.1 İKİ BOYUTLU EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

Uzun eksen, apikal 4B, kısa parasternal, subkostal ve suprasternal pozisyonlarda her iki atriyum ve ventrikül, interventriküler ve interatriyal septum, mitral, triküspid, aortik ve pulmoner kapaklar, pulmoner arter, aorta ve kalp boşlukları değerlendirildi.

3.6.2 M-MOD EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

Boşlukların boyutları ve M-mod ekokardiyografi ile yapılan diğer ölçümler *American Society of Echocardiography (ASE)* önerilerine göre ölçüldü (88). Aorta, sol atriyum ve pulmoner arter çapları ölçüldü. Uzun eksen pozisyonunda sol ventrikülde midpapiller kas düzeyinde kesit alınarak;

LV diastol sonu çapı: **LVEDD** ve LV sistol sonu çapı: **LVESD** (mm)

İVS'nin sistol ve diastolde kalınlığı: **İVS(s)** ve **İVS(d)** (mm)

LV arka duvarın sistol ve diastolde kalınlığı: **PWD(s)** ve **PWD(d)** (mm)

Ejeksiyon Fraksiyonu: **EF** (%)

Kısalma Fraksiyonu: **KF** (%) ölçüldü.

Sol ventrikül kitle indeksi: **LVMI** (gr/m^2) Devereux ve diğ.'nin sol ventrikül kitle indeksi hesaplama formülüne göre hesaplandı ($\text{LVMI}=0.8 \times 1.04 [\text{LVEDD} + \text{İVS(d)} + \text{PWD(d)}]^3 - (\text{LVEDD})^3 + 0.6$) (89).

3.6.3 CONTINUOUS-WAVE DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

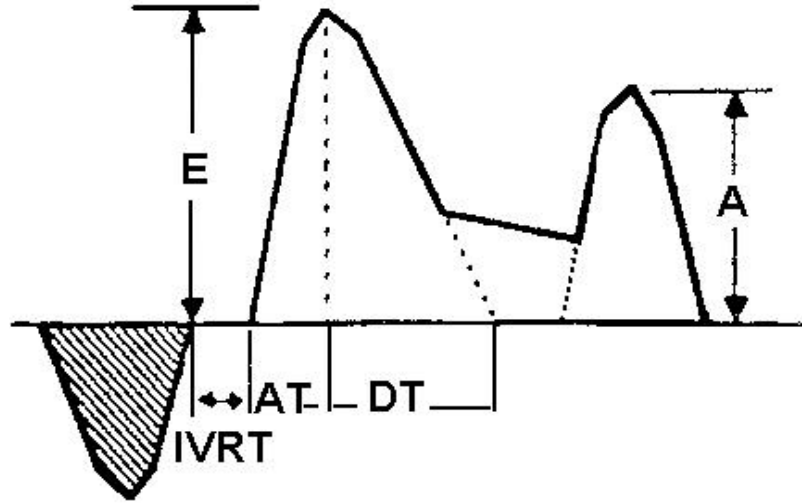
CW Doppler ile triküspid ve mitral yetmezlik değerlendirildi. Pulmoner arter sistolik basıncı ekokardiyografik olarak TY hızından transtriküspid basınç farkı ölçülerek ve bu değere RA basıncı eklenerek hesaplandı.

3.6.4 PULSED-WAVE DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME:

Kayıtlar, apikal 4B pozisyonunda, Doppler ışını mitral kapağın uç kısmına yerleştirilerek alındı. 5-10 kardiyak siklus, VHS video kasetlerine 100 mm/sn hızda kaydedildi.

PW Doppler ile

1. Mitral E
2. Mitral A
3. E/A oranı
4. IVRT
5. AT
6. DT ölçüldü.

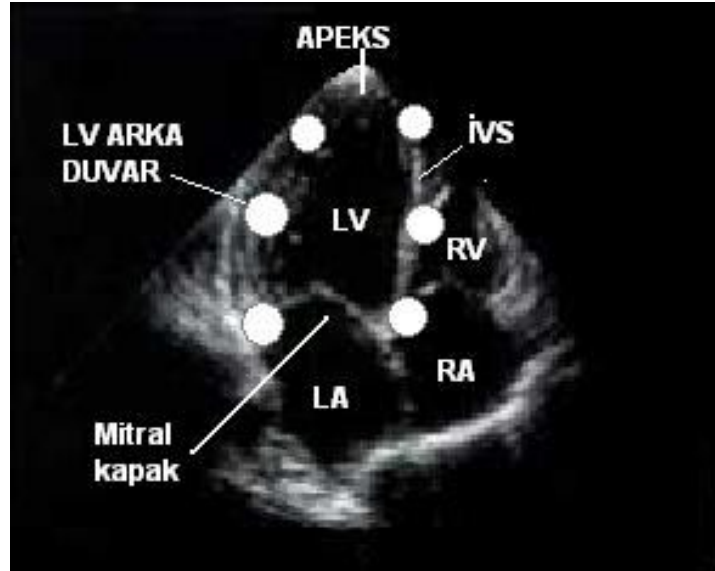


Şekil 3.1 PW Doppler ile Ölçülen Değerler. Transmitral diyastolik akım parametreleri. **E**: Mitral akımın erken hızlı doluş dalgasının zirve değeri, **A**: Mitral akımın geç doluş dalgasının zirve değeri, **IVRT**: İzovolemik gevşeme süresi, **AT**: Akselerasyon (hızlanma) zamanı, **DT**: Deselerasyon (yavaşlama) zamanı. (Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function. "The Echo Manual"(Ed. Jae K. Oh, Hames B. Seward, A. Jamil Tajik)'da. Lippincott Williams and Wilkins Press, Philadelphia, s. 45-57, 1999) (1).

3.6.5 PULSED-WAVE DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ İLE İNCELEME

- Kayıtlar apikal 4B pozisyonda PW-DDG tekniği ile alındı.
- Filtreleme yüksek frekans sinyaller alınmayacak şekilde ayarlandı.
- *Nyquist limit* -15-20 cm/sn hızları arasında kalacak şekilde ayarlandı.
- Kazanç ayarları minimal arka gürültü oluşturacak şekilde ayarlandı.
- Kayıtları normal solunum sırasında, EKG eşliğinde alındı.
- Kayıtlar 5-10 kardiyak siklus boyunca, VHS video kasetlere 100 mm/sn hızda kaydedilerek alındı.

- 10 mm'lik PW Doppler ışını;
 1. İVS bazal segment (mitral annülüsün mediyal kısmı)
 2. İVS orta segment
 3. İVS apikal segment
 4. Sol ventrikül arka duvar bazal kısım (mitral annülün lateral kısmı)
 5. Sol ventrikül arka duvar orta kısım
 6. Sol ventrikül arka duvar apikal segment üzerinde 6 ayrı noktada miyokard üzerine yerleştirilerek, 3'er kez ölçüm yapılarak ortalamaları alındı.

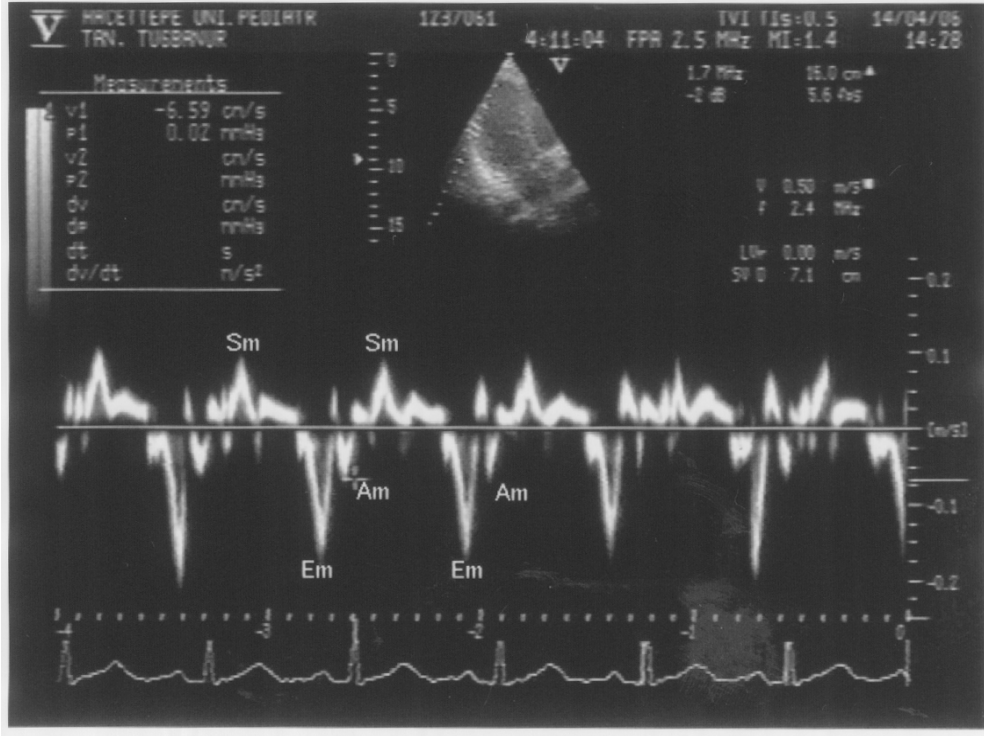


Şekil 3.2 PW-DDG tekniği ile miyokardiyal hızların ölçüldüğü kardiyak segmentler. Ekokardiyografide apikal dört boşluk pozisyonunda PW-DDG ile ölçüm yapılan yerler nokta ile gösterilmiştir. **İVS**: İnterventriküler septum, **LA**: Sol atriyum, **LV**: Sol ventrikül, **RA**: Sağ atriyum, **RV**: Sağ ventrikül (Hasta kayıtlarından alınmıştır).

PW-DDG Tekniği İle Ölçülen Değerler:

- **Sm** (Miyokardiyal erken sistolik hız dalgasının zirve değeri)
- **Em** (Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgasının zirve değeri)
- **Am** (Atriyal hız dalgasının zirve değeri) değerleri ölçüldü.

PW-DDG ile ölçülen miyokardiyal hız dalgaları Şekil 3.3'de gösterilmiştir.



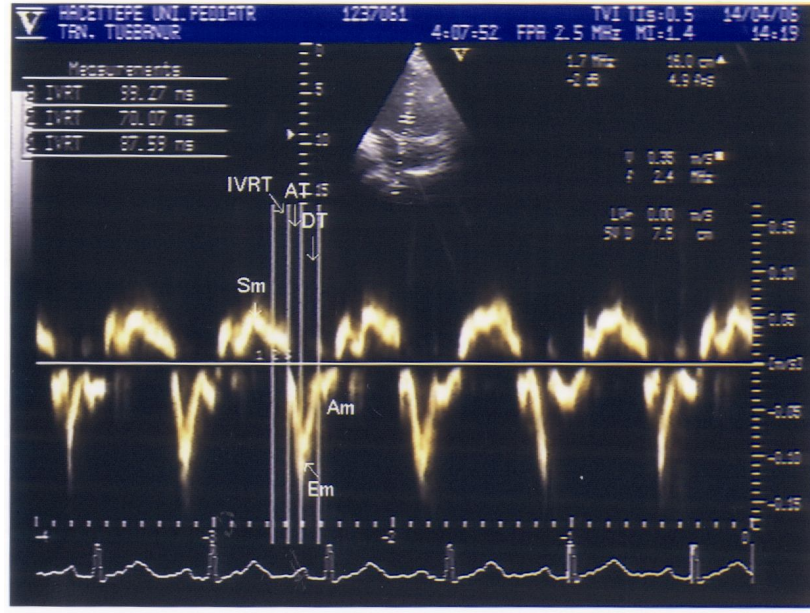
Şekil 3.3 PW-DDG Tekniği İle Ölçülen Miyokardiyal Hız Dalgaları.

Sm: Miyokardiyal erken sistolik hız dalgasının zirve değeri, **Em:** Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgasının zirve değeri, **Am:** Atriyal hız dalgasının zirve değeri. (Hasta kayıtlarından alınmıştır).

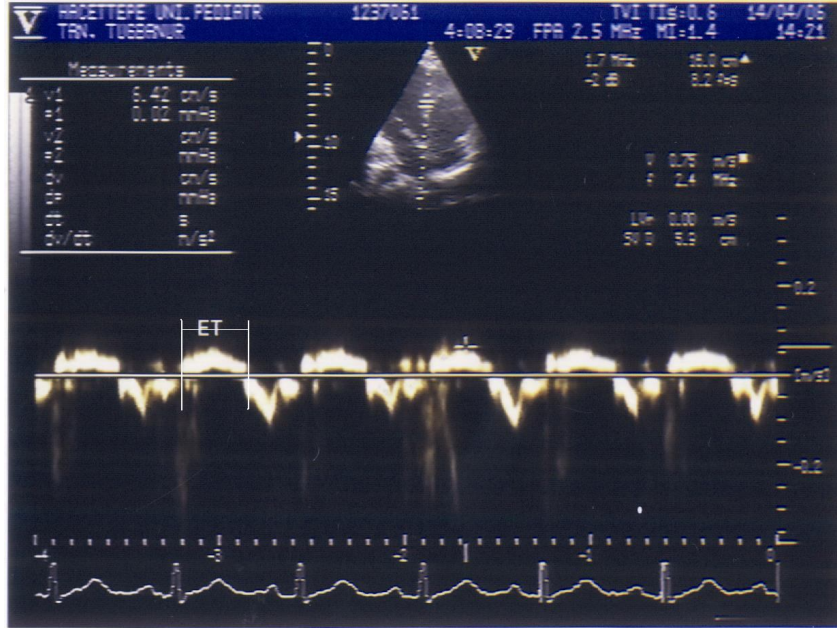
PW-DDG tekniği ile ayrıca;

- **IVRT** (İzovolemik gevşeme süresi) (Şekil 3.4)
- **AT** (Em dalgasının akselerasyon süresi) (Şekil 3.4)
- **DT** (Em dalgasının deselerasyon süresi) (Şekil 3.4)
- **ET** (Ejeksiyon süresi) ölçüldü (Şekil 3.5).

Apikal segmentlerde görüntü kalitesinin yetersiz olması nedeniyle ET değeri ölçülmedi.

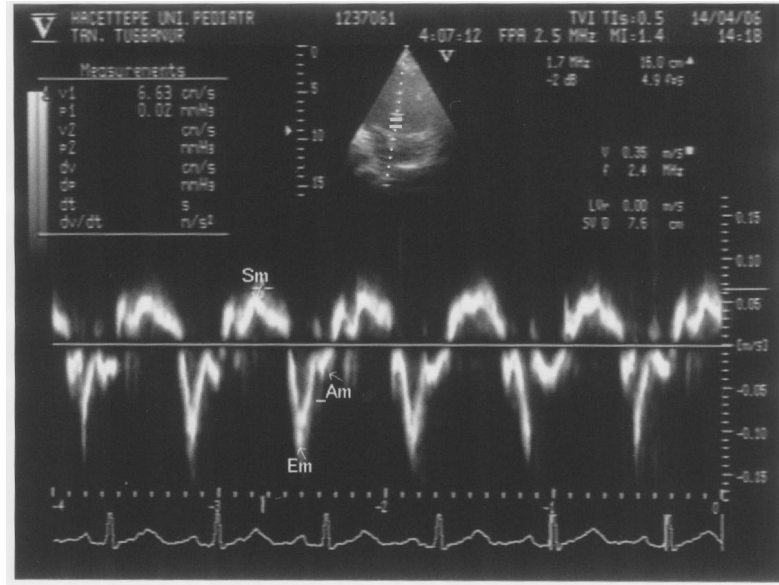


Şekil 3.4 PW-DDG Tekniği İle IVRT, AT, DT Ölçümü. **IVRT**: İzovolemik gevşeme süresi; EKG'de T dalgasının sonundan başlayarak Em dalgasına kadar geçen süre, **AT**: Em dalgasının akselerasyon süresi: Em dalgasının başlangıcından zirve noktasına kadar geçen süre, **DT**: Em dalgasının deselerasyon süresi ;Em dalgasının zirve noktasından sonuna kadar geçen süre (Hasta kayıtlarından alınmıştır).

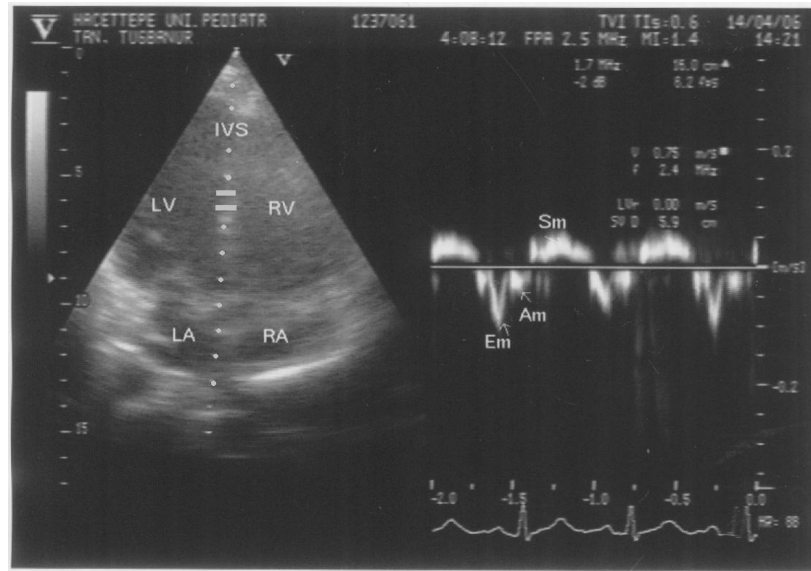


Şekil 3.5 PW-DDG Tekniği İle ET Ölçümü. **ET**: Ejeksiyon süresi (Hasta kayıtlarından alınmıştır).

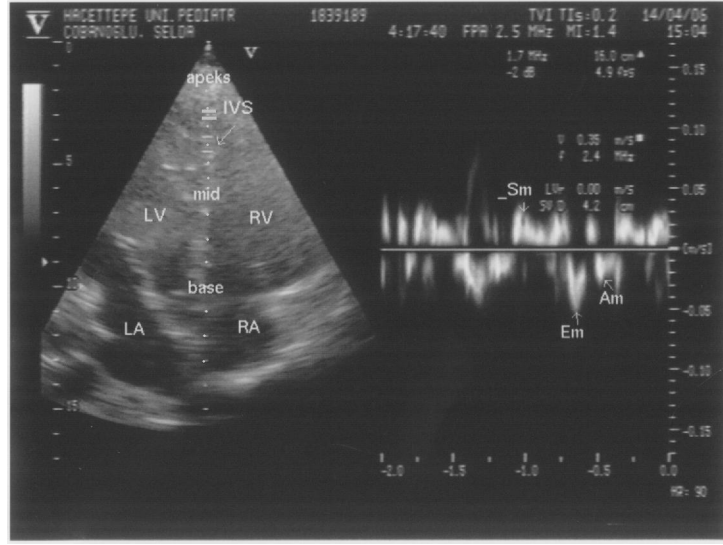
DDG ile 6 ayrı segmentte yapılan ölçümlere ait örnekler Şekil 3.6-3.11 arasında gösterilmiştir.



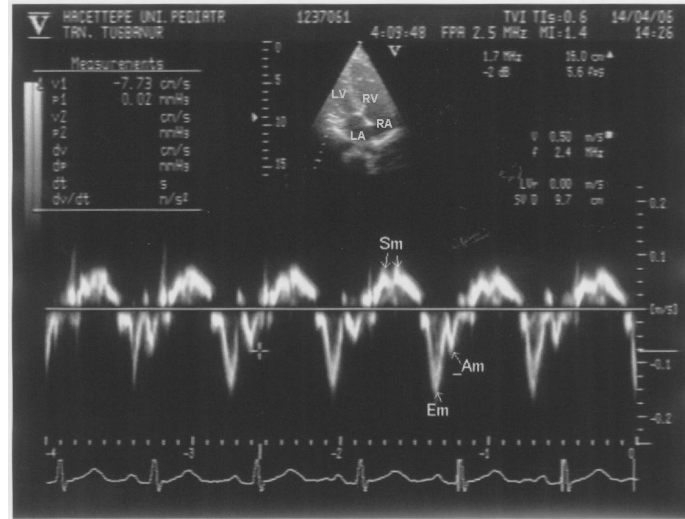
Şekil 3.6 PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Septum Bazal Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü. **Sm**: Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em**: Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am**: Atriyal hız dalgası (Hasta kayıtlarından alınmıştır).



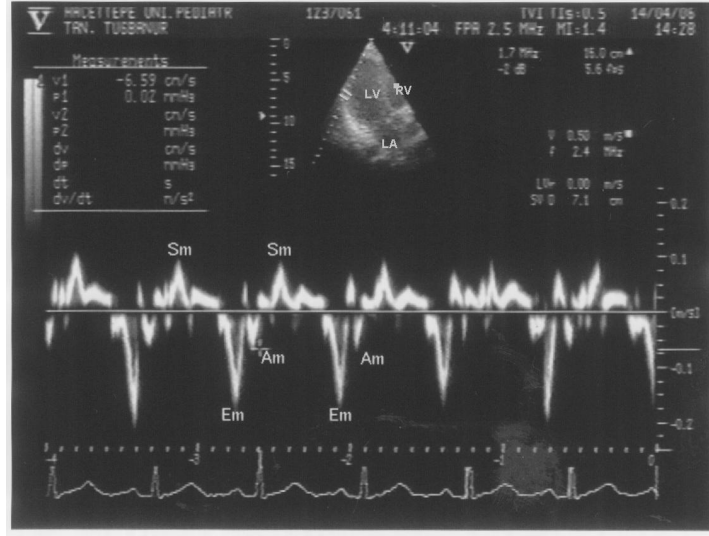
Şekil 3.7 PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Septum Orta Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü. **Sm**: Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em**: Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am**: Atriyal hız dalgası. **İVS**: İnterventriküler septum, **LA**: Sol atriyum, **LV**: Sol ventrikül, **RA**: Sağ atriyum, **RV**: Sağ ventrikül (Hasta kayıtlarından alınmıştır).



Şekil 3.8 PW-DDG tekniği ile apikal 4B pozisyonda septum apikal segmentte miyokardiyal hız dalgalarının görünümü. **Sm**: Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em**: Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am**: Atriyal hız dalgası. **Base**: Bazal segment, **Mid**: Orta segment. **İVS**: İnterventriküler septum, **LA**: Sol atriyum, **LV**: Sol ventrikül, **RA**: Sağ atriyum, **RV**: Sağ ventrikül (Hasta kayıtlarından alınmıştır).

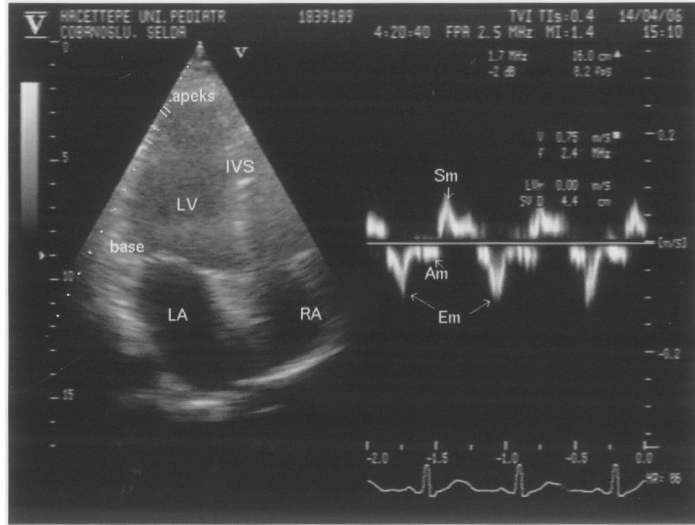


Şekil 3.9 PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Sol Ventrikül Arka Duvar Bazal Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü. **Sm**: Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em**: Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am**: Atriyal hız dalgası. **İVS**: İnterventriküler septum, **LA**: Sol atriyum, **LV**: Sol ventrikül, **RA**: Sağ atriyum, **RV**: Sağ ventrikül (Hasta kayıtlarından alınmıştır).



Şekil 3.10 PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Sol Ventrikül Arka Duvar Orta Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü.

Sm: Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em:** Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am:** Atriyal hız dalgası, **LA:** Sol atriyum, **LV:** Sol ventrikül, **RV:** Sağ ventrikül (Hasta kayıtlarından alınmıştır).



Şekil 3.11 PW-DDG Tekniği İle Apikal 4B Pozisyonda Sol Ventrikül Arka Duvar Apikal Segmentte Miyokardiyal Hız Dalgalarının Görünümü. **Sm:** Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em:** Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am:** Atriyal hız dalgası, **İVS:** İnterventriküler septum, **Base:** Bazal segment, **LA:** Sol atriyum, **LV:** Sol ventrikül, **RA:** Sağ atriyum, **RV:** Sağ ventrikül (Hasta kayıtlarından alınmıştır).

KARDİYAK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG) TEKNİĞİ

MRG öncesinde hastalara EKG elektrodları yerleştirildi. Philips® Intera Achieva 1.5 tesla MRG cihazı ile dedike 4 elementli kardiyak sargı kullanılarak LV işlevleri ve miyokardiyal demir birikimi görüntülendi. Tetkike planlama amacıyla her üç ortagonal düzlemde alınan hızlı, düşük çözünürlüklü *Turbo Field Eko (TFE)* sekansı ile başlandı. Sol ventrikülün bölgesel ve global işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla vertikal uzun, horizontal uzun ve kısa aksta *Sense Balanced TFE'* sine sekansı kullanıldı. Retrospektif kardiyak senkronizasyon kullanılarak 30 fazlı sine görüntüler elde edildi. Kısa aks sine görüntüler ile LV işlevleri sayısal olarak hesaplandı. Sayısal fonksiyonel değerlendirmede Philips® kardiyak fonksiyon analiz programı kullanıldı. *Sense Balanced TFE* sine sekans parametreleri TR/TE: 3/1.5, çevirme açısı:60, NEX: 1, SENSE: 2, FOV: 350-450, matriks:192 idi. Miyokardiyal demir birikimi miktarı ile orantılı olarak hızlanan T2* değerinin belirlenmesi amacıyla kısa aksta midventriküler bölgeden geçen tek kesit *Dual Echo Black Blood TFE* sekansı kullanıldı. Sekans parametreleri TR/TE1/ TE2 12/4,6/9,2 milisaniye, çevirme açısı: 30, Nex: 3, FOV: 350-450, kesit kalınlığı: 10mm, TFE faktörü: 6 idi. Tolere edebilen hastaların T2* görüntülemesi nefesini tutturarak, nefesini tutamayan hastaların görüntülemesi navigatör sekansı eşliğinde yapıldı. Elektrokardiyogram senkronizasyonu kullanılarak görüntüleme geç diyastol fazında yapıldı. Total tetkik süresi hasta uyumuna bağlı olarak 15-25 dakika arasıydı. Hastaların tümü aynı radyolog tarafından değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Verilerin analizi *SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences)* programı, 11.5 versiyonu ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ($ORT\pm SS$) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında sürekli değişkenler yönünden anlamlı bir farkın olup olmadığı *Student's t* testi veya *Mann Whitney U* testi ile araştırıldı. S, E ve A dalgalarının tekrarlayan ölçümlerinin anlamlılığı Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi ile değerlendirildi. Farkın anlamlı görüldüğü durumda *Bonferroni* çoklu karşılaştırma testi yapılarak farkın kaynağı tespit edildi. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin anlamlılığını incelemek için *Pearson* korelasyon testi kullanıldı. Doku Doppler görüntüleme testinin sensitivite (duyarlılık) ve spesifitesi (seçiciliği) *ROC (Receiver Operating Curve)* analizi ile incelendi. $P<0.05$ ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1 β -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALAR VE SAĞLIKLI BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksleri gibi demografik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri benzer bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.1 Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri. Veriler ORT \pm SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

	Grup I (n=33) β-Talasemi majör	Grup II (n=20) Sağlıklı Bireyler	P değeri
Yaş (yıl)	17.7 \pm 5.9 (5.5-31)	16.8 \pm 5.7 (7-32)	0.576
Cinsiyet (K/E)	19/14	12/8	0.862
Vücut Ağırlığı (kg)	45.9 \pm 11.2 (23.5-64)	48.8 \pm 11.8(21.5-75)	-
Boy (cm)	154 \pm 15 (119-180)	158 \pm 11 (124-172)	-
VKİ (kg/m²)	18.9 \pm 2,3 (14.8-24)	19.3 \pm 3.1 (14-26.9)	0.624

K:Kız, **E:** Erkek, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

4.2 β -TALASEMİ MAJÖR HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Talasemi hastalarının klinik özellikleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2 β -Talasemi Majör Hastalarının Klinik Özellikleri. Veriler ORT \pm SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

KLİNİK ÖZELLİKLER	SONUÇLAR
Tanı Yaşı	10.9 \pm 9.7 ay (1.5-42)
Eritrosit transfüzyonu alma süresi	16.5 \pm 5.8 yıl (5-29)
Desferriksamin Alma Süresi	14.2 \pm 5.4 yıl (2.5-26)
Desferriksamin dozu (flakon/hafta)	17.3 \pm 7 (6-35)
II. Şelatör Tedavi (oral deferipron) Alan Hasta Sayısı (n)	8/33 hasta (%24)
Splenektomi Olan Hasta Sayısı	19/33 hasta (%58)

4.3 β -TALASEMİ MAJÖR HASTALARI VE SAĞLIKLI BİREYLERİN LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma gruplarının laboratuvar sonuçları Tablo 4.3'de verilmiştir. Serum ferritin ve plazma B tipi natriüretik peptid düzeyleri talasemi grubunda daha yüksek ölçülmüştür.

Tablo 4.3 Çalışma gruplarının laboratuvar sonuçları. Veriler ORT \pm SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

	Grup I β -Talasemi majör (n=33)	Grup II Sağlıklı Bireyler (n=20)	p değeri
Hemoglobin Düzeyi (gr/dl)	12,0 \pm 1,3 (10,1-14,6)	13,2 \pm 1,4 (12,1-16,2)	0.082
Serum Ferritin Düzeyi (ng/ml)	2863 \pm 1509 (884-7316)	35 \pm 14 (18-57)	0.001*
Plazma BNP Düzeyi (pg/ml)	51,6 \pm 46 (5-175)	14,3 \pm 6,4 (5,8-23)	0.049*

BNP: B tipi natriüretik peptid

4.5 β -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALAR VE SAĞLIKLI BİREYLERİN 2D, M-MOD, CW VE PW DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI VE PW-DDG BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Talasemi hastalarının ve sağlıklı bireylerin 2D, M-Mod, PW Doppler ve PW-DDG ölçümleri Tablo 4.4, 4.5 ve 4.6'da karşılaştırılmıştır. Bu ölçümlerde;

1. Ekokardiyografi ile değerlendirme anındaki ölçülen kalp hızı β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulundu ($p=0.008$).
2. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları ($p=0.016$ ve $p=0.006$) ve sol atrium çapları β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulundu.
3. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen duvar kalınlıkları, kısalma fraksiyonu, ana pulmoner arter ve aorta çapları β -TM hastaları ile sağlıklı bireyler arasında benzer bulundu ($p>0.05$).
4. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen sol atrium/aort çapı oranı talasemi hastalarında daha yüksek bulundu ($p=0.025$).
5. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen değerlerle hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) β -TM hastaları ve sağlıklı bireylerde benzer bulundu ($p=0.053$).
6. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV EF β -TM hastalarında daha düşük bulundu. ($p=0.029$).
7. CW Doppler ekokardiyografi ile 20/33 (%61) β -TM hastasında triküspid yetmezliği (TY) saptandı. Sağlıklı bireylerde 7/20 (%35) oranında TY saptandı. 15 hastada eser, 4 hastada birinci ve 1 hastada ikinci derecede TY saptandı, TY hızı ortalama 2.3 ± 0.4 m/sn (1,5-3), sağlıklı bireylerde ise 2.1 ± 0.1 m/sn (2-2.3) bulundu.
8. Pulmoner arter sistolik basıncı (PASP), triküspid yetmezliğinin derecesinden transtriküspid basınç farkı ölçülerek, bu değere RA basıncı eklenerek hesaplandı. β -TM ekokardiyografi ile PASP ortalama 27 ± 8 mmHg (14-40) olarak hesaplandı.
9. CW Doppler ekokardiyografi ile 7/33 (%21) β -TM hastasında mitral yetmezliği (MY) saptandı. Bu hastaların hepsinde birinci derece MY saptandı. Sağlıklı bireylerde MY saptanmadı.

Tablo 4.4 β -Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin 2D, M-Mod, CW ve PW Doppler Ekokardiyografi Ölçümlerinin Karşılaştırılması. Veriler $ORT \pm SS$ (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Ölçülen Değer	Grup I (n=33) (β -Talasemi Majör)	Grup II (n=20) (Sağlıklı Bireyler)	p değeri
Kalp hızı (atım/dak)	87 \pm 10 (70-111)	78 \pm 13 (56-106)	0.008*
LVEDD (mm)	46.5 \pm 4.8(37.4-55)	43.2 \pm 4.2(34.7-50)	0.016*
LVESD (mm)	27.8 \pm 4.5 (20-36)	24.2 \pm 3.9 (17-29)	0.006*
İVS(d) (mm)	8.8 \pm 2.0 (4.5-12.5)	8.3 \pm 1.6 (4.5-11.1)	0.390
İVS(s) (mm)	11.1 \pm 2.0 (6.2-15)	10.8 \pm 1.8 (7-13.9)	0.697
PWD(d) (mm)	7.5 \pm 1.7(3.8-10.4)	7.8 \pm 2.2 (4.5-12.5)	-
PWD(s) (mm)	11 \pm 2.4 (5.9-14.5)	12.4 \pm 1.4 (9.4-13.9)	0.066
LVMI (gr/m ²)	91.1 \pm 22.6 (61-133)	77.9 \pm 21.4 (52-122)	0.053
KF (%)	41.4 \pm 5.4(35-55)	44.8 \pm 5.9 (37-58)	0.053
EF (%)	72.1 \pm 6.2(63-86)	76.1 \pm 6.2 (68-88)	0.029*
Ao çapı (mm)	22.3 \pm 3.2 (15-29)	21.5 \pm 3.7 (16.5-31)	-
LA çapı (mm)	32.4 \pm 5.4 (26-44)	27.6 \pm 3.3(23.4-35)	0.001*
LA/Ao oranı	1.5 \pm 0.3 (1.0-2.0)	1.3 \pm 0.2 (1.0-2.1)	0.025*
APA çapı (mm)	21.6 \pm 3.5 (18-30)	22.1 \pm 3.0 (17-25)	0.594
Mitral E (m/sn)	1.0 \pm 0.15 (0.8-1.3)	0.9 \pm 0.2 (0.7-1.3)	0.006*
Mitral A (m/sn)	0.6 \pm 0.1 (0.3-0.9)	0.5 \pm 0.1 (0.4-0.7)	0.053
E/A oranı	1.9 \pm 0.34 (1.3-2.5)	1.9 \pm 0.6 (1.1-3.1)	0.328
IVRT (msn)	55 \pm 20 (23-95)	77 \pm 28 (29-144)	0.003*
AT (msn)	85 \pm 16 (47-114)	83 \pm 19 (58-117)	0.608
DT(msn)	121 \pm 25 (76-184)	133 \pm 31(83-210)	0.144

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **LVESD:**Sol ventrikül sistol sonu çapı, **İVS(d):** İnterventriküler septumun diyastolde kalınlığı, **İVS(s):**İnterventriküler septumun sistolde kalınlığı, **PWD(d):** Sol ventrikül arka duvarın diyastolde kalınlığı, **PWD(s):** Sol ventrikül arka duvarın sistolde kalınlığı, **LVMI:** Sol ventrikül kitle indeksi, **KF:** Kısalma Fraksiyonu, **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu, **Ao:** Aorta, **LA:** Sol atriyum **APA:** Ana pulmoner arter, **Mitral E:** Erken diyastolik akım, **Mitral A:** Atriyal sistolik akım, **IVRT:** İzovolemik gevşeme süresi, **AT:** Akselerasyon süresi, **DT:** Deselerasyon süresi.

10. PW Doppler ile ölçülen mitral E değerleri β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptandı ($p=0.006$). Mitral A değerleri ve E/A oranı benzer bulundu ($p>0.05$).
11. PW Doppler ile ölçülen IVRT değerleri β -TM hastalarında daha kısa bulundu ($p= 0.003$).
12. PW Doppler ile ölçülen AT ve DT değerleri β -TM hastaları ve sağlıklı bireylerde benzer saptandı ($p>0.05$).
13. PW-DDG ile LVPW orta ($p=0.002$) ve apikal segmentler ($p=0.005$) ve septum apikal segmentte ($p=0.005$) ölçülen Sm değerleri β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu.
14. PW-DDG ile septum bazal segmentte ölçülen Em değerleri β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu ($p=0.001$).
15. PW-DDG ile septum bazal ($p=0.037$), orta ($p=0.007$), apikal segmentte ($p=0.007$) ve LVPW orta segmentte ($p=0.028$) ölçülen Am değerleri β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu.
16. PW-DDG ile ölçülen bölgesel IVRT ve AT değerleri β -TM hastaları ve sağlıklı bireyler arasında benzer bulundu ($p>0.05$).
17. PW-DDG ile septum bazal ($p=0.045$) ve apikal segmentte (0.025) ölçülen DT değerleri β -TM hastalarında daha uzun bulundu.
18. PW-DDG ile septum apikal segmentte ölçülen ET değerleri β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha kısa ölçüldü ($p=0.034$).
19. β -TM hastalarında septumda ve LVPW'de yapılan Sm, Em ve Am ölçümleri karşılaştırıldığında, en yüksek ölçümler bazal, en düşük ölçümler apikal segmentlerde saptandı.
20. β -TM hastalarında, LVPW'deki tüm Sm ölçümleri, septum Sm ölçümlerinden daha yüksek saptandı. Em ölçümleri karşılaştırıldığında, en yüksek Em değerleri LVPW bazal segmentte saptandı. Bunu sırasıyla LVPW orta, septum bazal, LVPW apikal, septum orta ve apikal segmentler izledi. Am ölçümleri karşılaştırıldığında en yüksek Am değerleri LVPW bazal segmentte saptandı. Bunu sırasıyla septum bazal, LVPW orta, septum orta, LVPW apikal ve septum apikal segmentler izledi.

Tablo 4.5 β -Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin Apikal 4B Pozisyonda PW-DDG İle Septum Ölçümlerinin Karşılaştırılması. Veriler $ORT \pm SS$ (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Ölçüm Yeri	Ölçülen Değer	Grup I (n=33) (β -Talasemi Majör)	Grup II (n=20) (Sağlıklı Bireyler)	p değeri
İVS bazal segment	Sm (cm/sn)	8.05 \pm 1.42 (5.6-12.2)	8.8 \pm 1.5 (5.5-11.8)	0.079
	Em (cm/sn)	12.83 \pm 2.12(9.25-19.78)	15.1 \pm 2.1(11-18.7)	0.001*
	Am (cm/sn)	5.79 \pm 1.53(3.37-10.05)	6.7 \pm 1.2(4.9-8.4)	0.037*
	IVRT (msn)	89 \pm 23 (37-136)	90 \pm 31 (29-177)	0.898
	AT (msn)	79 \pm 19 (47-116)	83 \pm 16 (47-111)	0.449
	DT (msn)	99 \pm 23 (58-134)	84 \pm 19 (47-111)	0.045*
	ET (msn)	289 \pm 29 (234-349)	301 \pm 31 (240-367)	0.156
İVS orta segment	Sm (cm/sn)	6.01 \pm 1.25(4.13-9.35)	6.5 \pm 1.3(4.6-9.0)	0.142
	Em (cm/sn)	11.96 \pm 2.12(7.87-16.54)	12.6 \pm 2.1(7.7-15.2)	0.329
	Am (cm/sn)	4.77 \pm 1.42(3.05-8.84)	5.3 \pm 1.3(3.7-7.2)	0.007*
	IVRT (msn)	93 \pm 31(48-164)	99 \pm 32 (53-188)	0.515
	AT (msn)	83 \pm 17(48-111)	79 \pm 21(29-117)	0.496
	DT(msn)	79 \pm 23 (41-150)	78 \pm 25 (41-140)	0.848
	ET (msn)	284 \pm 36 (204-359)	293 \pm 23 (204-359)	0.371
İVS apikal segment	Sm (cm/sn)	4.64 \pm 1.17 (2.49-7.92)	5.6 \pm 1.0 (4.1-7.5)	0.005*
	Em (cm/sn)	7.65 \pm 2.01 (3.82-11.98)	8.0 \pm 1.4(5.8-10.9)	0.422
	Am (cm/sn)	3.77 \pm 0.87 (2.67-6.53)	4.6 \pm 1.2 (3.1-7.8)	0.007*
	IVRT (msn)	110 \pm 37 (53-187)	111 \pm 31 (70-200)	0.931
	AT (msn)	72 \pm 15 (46-94)	71 \pm 22 (35-123)	0.783
	DT(msn)	66 \pm 18 (37-105)	54 \pm 15 (35-76)	0.025*
	ET (msn)	299 \pm 31 (235-356)	323 \pm 33 (251-373)	0.034*

İVS: İnterventriküler septum, **Sm:** Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em:** Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am:** Atriyal hız dalgası, **IVRT:** İzovolemik gevşeme süresi, **AT:** Akselerasyon süresi, **DT:** Deselerasyon süresi, **ET:** Ejeksiyon süresi.

Tablo 4.6 β -Talasemi Majörlü Hastalar ve Sağlıklı Bireylerin Apikal 4B Pozisyonda PW-DDG Tekniği İle Sol Ventrikül Arka Duvar Ölçümlerinin Karşılaştırılması. Veriler $ORT \pm SS$ (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Ölçüm Yeri	Ölçülen Değer	Grup I (n=33) (β -Talasemi Majör)	Grup II (n=20) (Sağlıklı Bireyler)	p değeri
LVPW Bazal Segment	Sm (cm/sn)	10.47 \pm 2.53(6.65-16.68)	11.6 \pm 2.0(8-14.9)	0.056
	Em (cm/sn)	17.83 \pm 3.0 (12.75-23.2)	17.7 \pm 3.0(11.5-21.8)	0.918
	Am (cm/sn)	6.17 \pm 1.53 (3.6-10.0)	6.7 \pm 1.5(4.3-10.0)	0.235
	IVRT (msn)	75 \pm 27 (29-140)	83 \pm 31 (41-146)	0.381
	AT (msn)	74 \pm 18 (41-105)	75 \pm 16 (53-117)	0.790
	DT (msn)	76 \pm 19 (35-134)	70 \pm 15 (47-99)	0.245
	ET (msn)	288 \pm 31 (233-356)	303 \pm 38 (235-373)	0.109
LVPW Orta Segment	Sm (cm/sn)	9.48 \pm 2.38 (4.7-14.31)	11.8 \pm 2.6 (7.1-15.8)	0.002*
	Em (cm/sn)	17.73 \pm 2.95(11.25-22.16)	17.8 \pm 3.0(11.4-23.3)	0.895
	Am (cm/sn)	4.96 \pm 1.18 (3.0-9.0)	5.7 \pm 1.2 (3.8-8.0)	0.028*
	IVRT (msn)	77 \pm 25 (35-140)	80 \pm 30 (35-134)	0.714
	AT (msn)	83 \pm 12 (58-116)	80 \pm 16 (52-105)	0.873
	DT(msn)	63 \pm 16 (35-106)	56 \pm 14 (35-82)	0.168
	ET (msn)	299 \pm 29 (227-363)	303 \pm 30 (262-356)	0.646
LVPW Apikal Segment	Sm (cm/sn)	8.3 \pm 1.98 (5.1-11.6)	10.3 \pm 2.9 (5.5-14.4)	0.005*
	Em (cm/sn)	12 \pm 2.62 (7.32-17.48)	11.2 \pm 2.6 (7.3-16)	0.268
	Am (cm/sn)	4.39 \pm 1.18 (2.65-7.93)	4.9 \pm 1.2 (2.5-7.6)	0.102
	IVRT (msn)	83 \pm 29 (29-134)	96 \pm 34 (47-153)	0.166
	AT (msn)	75 \pm 20 (40-117)	68 \pm 20 (35-93)	0.258
	DT(msn)	57 \pm 13 (35-85)	54 \pm 19 (29-88)	0.510

LVPW: Sol ventrikül arka duvar, **Sm:** Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em:** Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am:** Atriyal hız dalgası, **IVRT:** İzovolemik gevşeme süresi, **AT:** Akselerasyon süresi, **DT:** Deselerasyon süresi, **ET:** Ejeksiyon süresi.

Not: Sol ventrikül arka duvar apikal segmentte görüntü kalitesi yetersizliği nedeniyle ET ölçülmedi.

4.5.1 β -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARIN KLİNİK BULGULARININ EKOKARDİYOGRAFI BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Literatürde daha önce sağlıklı bireylerde yapılmış olan çalışmalarda VKİ ile Sm değerleri ve yaş arasında, Sm değerleri ve VKİ arasında, Em değerleri ve yaş arasında, Am değerleri ve kalp hızı arasında korelasyonlar saptanmıştır. Bu çalışmada;

1. Sağlıklı bireyler ve β -TM hastalarında Sm değerleri ve yaş arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).
2. Sağlıklı bireyler ve β -TM hastalarında Sm değerleri ve VKİ arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).
3. Sağlıklı bireyler ve β -TM hastalarında Em değerleri ve yaş arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).
4. Sağlıklı bireyler ve β -TM hastalarında Am değerleri ve kalp hızı arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

4.5.2 β -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARININ EKOKARDİYOGRAFI BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

1. β -TM hastalarında, plazma BNP düzeyleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV EF değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.574$).
2. β -TM hastalarında, Plazma BNP düzeyleri ile PW Doppler ekokardiyografi ile ölçülen mitral E/A oranı ($p=0.629$) ve PW-DDG ile midseptumdan ölçülen Em/Am oranı değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.744$).
3. β -TM hastalarında, Plazma BNP düzeyleri ile PW-DDG ile ölçülen Sm, Em ve Am değerleri arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
4. β -TM hastaları ve sağlıklı bireyler birlikte değerlendirildiğinde çalışmaya katılan bireylerin plazma BNP düzeyleri ile PW-DDG ile septum bazal segmentte ölçülen Em değerleri arasında zayıf-orta derecede ters yönlü doğrusal bir ilişki saptandı ($r=-0.352$ ve $p=0.035$).

Plazma BNP düzeyleri ile PW-DDG ile ölçülen Sm, Em ve Am değerleri arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

4.6 β -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARIN M-MOD VE PW DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ BULGULARININ PW-DDG BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Talasemi hastalarının M-mod ve PW Doppler ekokardiyografi bulguları ile PW-DDG bulguları Tablo 4.7 ve 4.8'de karşılaştırılmıştır. Bulgular aşağıda özetlenmiştir:

1. PW-DDG ile septum apikal, LVPW bazal ve orta segmentlerde ölçülen miyokardiyal erken sistolik hız dalgası (Sm) değerleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV EF ve KF ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.
2. PW-DDG ile septum apikal ($p=0.030$) ve LVPW bazal segmentlerde ($p=0.043$) ölçülen Sm değerleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LVESD ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.
3. PW-DDG ile septum bazal ($p=0.014$), orta ($p=0.045$) ve apikal ($p=0.047$) segmentlerde ölçülen miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası (Em) değerleri ile M-mod ile ölçülen LVEDD ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.
4. Septum ve LVPW bazal segmentlerde ölçülen Em değerleri ile LV EF ve KF ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.
5. PW-DDG ile septum ve LVPW orta ve apikal segmentlerde ölçülen atriyal hız dalgası (Am) değerleri ile LV EF ve KF değerleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.
6. Sol ventrikül arka duvar orta segmentte ölçülen Am ölçümleri ile LVEDD ($p=0.040$) ve LVESD ($p=0.001$) ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı. Sol ventrikül apikal segmentte ölçülen Am ölçümleri ile LVESD değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.010$).

Tablo 4.7 β -Talasemi Majör Hastalarının M-Mod ve PW Doppler Ekokardiyografi Bulgularının PW-DDG Bulgularıyla Karşılaştırılması-1. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

PW DDG ÖLÇÜMLERİ		<i>p</i> Değerleri							
		M-MOD EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI-1							
		LVEDD	LVESD	EF	KF	İVS(d)	İVS(s)	PWD(d)	PWD(s)
İVS bazal segment	Sm	0.972	0.259	0.070	0.070	0.755	0.845	0.845	0.985
	Em	0.014	0.001	0.001	0.001	0.404	0.407	0.407	0.489
	Am	0.359	0.141	0.086	0.086	0.362	0.963	0.963	0.977
İVS orta segment	Sm	0.320	0.571	0.265	0.265	0.757	0.331	0.331	0.976
	Em	0.045	0.213	0.470	0.470	0.722	0.797	0.797	0.348
	Am	0.680	0.358	0.042	0.042	0.331	0.020	0.020	0.584
İVS apikal segment	Sm	0.829	0.030	0.007	0.026	0.868	0.186	0.802	0.403
	Em	0.047	0.108	0.207	0.338	0.252	0.765	0.173	0.027
	Am	0.973	0.074	0.024	0.037	0.476	0.056	0.620	0.524
LVPW bazal segment	Sm	0.148	0.043	0.003	0.007	0.553	0.851	0.627	0.594
	Em	0.489	0.080	0.026	0.049	0.535	0.386	0.699	0.163
	Am	0.754	0.123	0.179	0.278	0.104	0.589	0.618	0.958
LVPW orta segment	Sm	0.239	0.060	0.010	0.020	0.477	0.884	0.922	0.503
	Em	0.513	0.233	0.191	0.400	0.044	0.258	0.316	0.995
	Am	0.040	0.001	0.006	0.017	0.042	0.897	0.468	0.520
LVPW apikal segment	Sm	0.677	0.091	0.079	0.130	0.993	0.887	0.563	0.258
	Em	0.481	0.954	0.961	0.829	0.928	0.548	0.594	0.913
	Am	0.418	0.010	0.007	0.012	0.253	0.391	0.211	0.430

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **LVESD**: Sol ventrikül sistol sonu çapı, **EF**: Ejeksiyon fraksiyonu, **KF**: Kısalma fraksiyonu, **İVS(d)**: İnterventriküler septumun diyastolde kalınlığı, **İVS(s)**: İnterventriküler septumun sistolde kalınlığı, **PWD(d)**: Sol ventrikül arka duvarın diyastolde kalınlığı, **PWD(s)**: Sol ventrikül arka duvarın sistolde kalınlığı, **İVS**: İnterventriküler septum, **LVPW**: Sol ventrikül arka duvar, **Sm**: Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em**: Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am**: Atriyal hız dalgası.

- Septum orta segmentte ölçülen Am değerleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen İVS(s) ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.020$). Duvar kalınlıkları ile Sm, Em ve Am değerlerinin karşılaştırıldığı diğer ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmadı ($p>0.05$).
- PW-DDG ile LVPW bazal ($p=0.027$), orta ($p=0.005$) ve apikal ($p=0.037$) segmentlerde ölçülen Sm değerleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LA ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.

Tablo 4.8 β -Talasemi Majörlü Hastaların M-Mod ve PW Doppler Ekokardiyografi Bulgularının PW-DDG Bulgularıyla Karşılaştırılması-2. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

PW DDG ÖLÇÜMLERİ		<i>p Değerleri</i>							
		M-MOD ve PULSED DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI-2							
		LA çapı	LA/Ao oranı	Mitral E	Mitral A	E/A oranı	IVRT	AT	DT
İVS bazal segment	Sm	0.649	0.139	0.409	0.688	0.243	0.896	0.657	0.155
	Em	0.041	0.562	0.813	0.644	0.314	0.875	0.263	0.091
	Am	0.193	0.153	0.131	0.247	0.084	0.243	0.786	0.264
İVS orta segment	Sm	0.644	0.276	0.957	0.611	0.973	0.908	0.793	0.215
	Em	0.642	0.745	0.008	0.706	0.011	0.528	0.243	0.147
	Am	0.794	0.226	0.015	0.748	0.028	0.016	0.284	0.053
İVS apikal segment	Sm	0.240	0.467	0.227	0.847	0.348	0.694	0.587	0.033
	Em	0.058	0.203	0.036	0.798	0.038	0.668	0.675	0.810
	Am	0.076	0.063	0.171	0.704	0.653	0.176	0.265	0.001
LVPW bazal Segment	Sm	0.027	0.007	0.204	0.069	0.864	0.259	0.750	0.770
	Em	0.091	0.132	0.719	0.224	0.856	0.677	0.490	0.358
	Am	0.727	0.263	0.893	0.129	0.727	0.784	0.072	0.664
LVPW orta segment	Sm	0.005	0.016	0.684	0.945	0.330	0.991	0.581	0.399
	Em	0.259	0.600	0.004	0.222	0.038	0.990	0.087	0.553
	Am	0.003	0.014	0.818	0.038	0.176	0.582	0.607	0.640
LVPW apikal Segment	Sm	0.037	0.070	0.895	0.284	0.110	0.808	0.849	0.308
	Em	0.294	0.053	0.016	0.590	0.003	0.374	0.192	0.708
	Am	0.081	0.083	0.731	0.032	0.115	0.492	0.536	0.502

LA: Sol atriyum, **Ao:** Aorta, **Mitral E:** Erken diyastolik akım, **Mitral A:** Atriyal sistolik akım, **IVRT:** İzovolemik gevşeme süresi, **AT:** Akselerasyon süresi, **DT:** Deselerasyon süresi, **İVS:** İnterventriküler septum, **LVPW:** Sol ventrikül arka duvar, **Sm:** Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em:** Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am:** Atriyal hız dalgası.

9. PW-DDG ile septum bazal segmentte ölçülen Em değerleri ile LA ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.041$).
10. PW-DDG ile septum orta ($p=0.008$) ve apikal ($p=0.036$), LVPW orta ($p=0.038$) ve apikal ($p=0.030$) segmentlerde ölçülen Em değerleri ile PW Doppler ekokardiyografi ile ölçülen mitral E ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.

11. PW-DDG ile LVPW orta ($p=0.038$) ve apikal ($p=0.003$) segmentlerde ölçülen Am değerleri ile mitral A ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.
12. PW-DDG ile septum orta ($p=0.011$) ve apikal ($p=0.038$), LVPW orta ($p=0.04$) ve apikal ($p=0.016$) segmentlerde ölçülen Em değerleri ile mitral E/A oranı ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.
13. PW Doppler ile ölçülen mitral E/A oranı ile PW-DDG ile septum orta segmentte ölçülen Em/Am değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.027$).
14. β -TM hastalarında, mitral E/A oranı ile septum bazal (mitral mediyal annülüs) ($p=0.110$) ve LVPW bazal (mitral lateral annülüs) ($p=0.537$) segmentlerde ölçülen Em/Am değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak sağlıklı bireylerde mitral E/A oranı ile septum bazal segmentte ölçülen Em/Am değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.019$).
15. PW-DDG ile septum orta segmentte ölçülen Am değerleri ile PW Doppler ile ölçülen IVRT değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.016$).
16. PW Doppler ile ölçülen AT değerleri ile Sm, Em ve Am değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
17. PW-DDG ile septum apikal segmentte ölçülen Sm ($p=0.033$) ve Am ($p=0.001$) değerleri ile PW Doppler ile ölçülen DT değerleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı.

4.7 β -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARIN KARDİYAK MRG BULGULARI

Talasemi majör hastalarının %88'ine (29/33) kardiyak MRG incelemesi yapıldı. 28 hastanın T2* değeri ölçüldü. T2* \leq 20 msn olan değerler anormal demir birikimi olarak kabul edildi (80, 82, 85). T2* değeri ortalama 12.3 \pm 7.8 msn (4-31.3) olarak ölçüldü. Hastaların %89'unda (25/28) T2* \leq 20 msn, ölçülerek demir birikimi saptandı, %11'inde (3/28) T2* $>$ 20 msn ölçülerek demir birikimi saptanmadı. Hastaların %57'sinde (16/28) T2* \leq 15 msn ölçülerek ağır demir birikimi saptandı.

4/29 (%14) hastada *noncompaction* bulguları, 3/29 (%10) hastada restriktif patern ve 1/29 (%3) hastada LV işlev bozukluğuna ek olarak RV işlev bozukluğu saptandı. Hastaların kardiyak MRG bulguları Tablo 4.9'da verilmiştir.

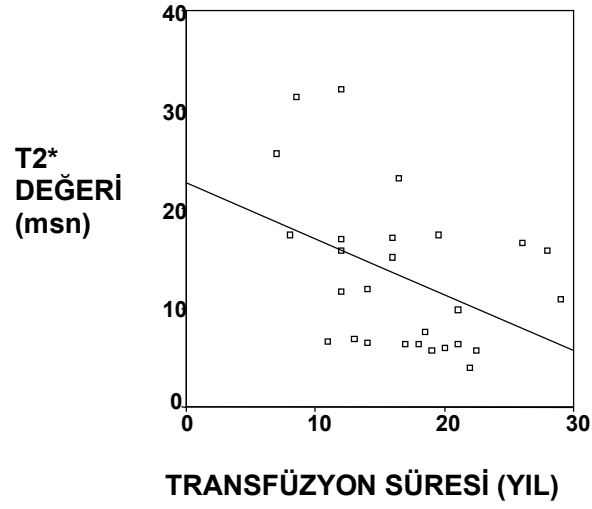
Tablo 4.9 Talasemi Hastalarının Kardiyak MRG Sonuçları. Veriler $ORT \pm SS$ (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

ÖLÇÜLEN DEĞER	SONUÇLAR
T2* DEĞERİ (msn)	12.3±7.8 (4-31.3)
EF (%)	52±8 (37-63)
HACİM (ml)	59±20 (31-107)
DAKİKALIK ATIM (lt/dak)	5±1.5 (2.7-7.9)
EDV (ml)	111±38 (12-202)
ESV (ml)	54±18 (23-96)
EDM (gr)	78±23 (38-127)

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, **EDV:** Diyastol sonu hacim, **ESV:** Sistol sonu hacim.
EDM: Diyastol sonu kardiyak kitle.

4.8.1 β -TALASEMİ MAJÖR HASTALARININ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ KARDİYAK MRG BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

1. Talasemi hastalarının transfüzyon alma süreleri ile T2* değerleri arasında ters yönlü anlamlı bir doğrusal ilişki saptandı ($r=-0,420$ ve $p=0.029$) (Şekil 4.1).
2. Serum ferritin düzeyleri ile MRG T2* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.154$).
3. Plazma BNP düzeyleri ve T2* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.735$).

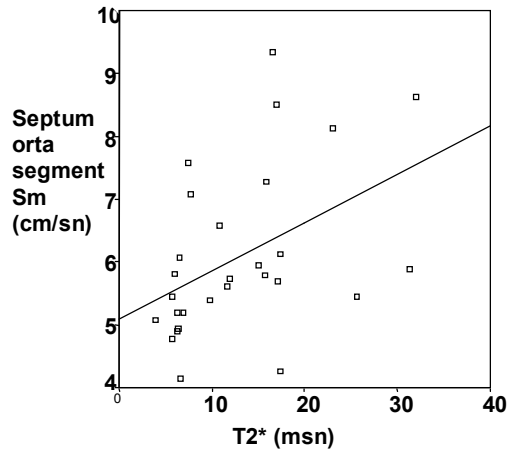


Şekil 4.1 β -Talasemi majör hastalarının transfüzyonu alma süreleri ile T2* değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirildiği grafik.

4. Talasemi hastaları, T2* değeri ≤ 15 msn (ağır demir birikimi olan) ve T2* > 15 msn (ağır demir birikimi olmayan) olan hastalar olarak gruplandırıldığında da plazma BNP düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p=0.770$).
5. Plazma BNP düzeyleri ve MRG ile ölçülen EF değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.709$).

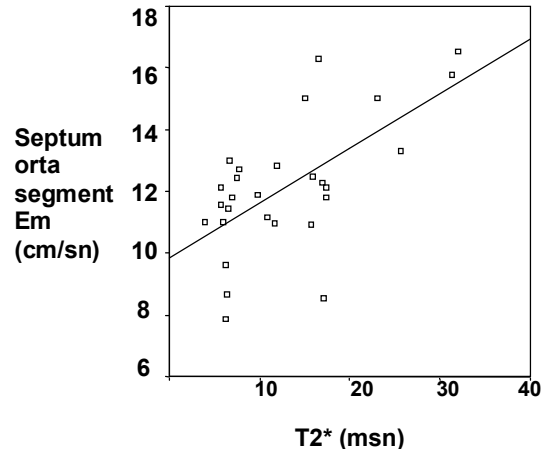
4.8.2 β -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARIN 2D, M-MOD, PW DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI VE PW-DDG BULGULARININ KARDİYAK MRG BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

1. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen İVS(d) ($r=-0.42$ ve $p=0.041$) ve PWD(s) ($r=-0.41$ ve $p=0.04$) değerleri ile $T2^*$ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Diğer duvar kalınlıkları ve $T2^*$ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
2. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV EF değerleri ile kardiyak MRG ile ölçülen EF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.51$ ve $p=0.01$).
3. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV EF ve KF değerleri ile $T2^*$ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.156$, $p=0.44$).
4. PW Doppler ekokardiyografi ile ölçülen mitral E/A oranı ($p=0.954$), IVRT ($p=0.276$), AT ($p=0.954$) ve DT ($p=0.176$) değerleri ile $T2^*$ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
5. $T2^*$ değerleri septum orta segmentte ölçüldüğü için orta segmentte ölçülen Sm değerleriyle karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.44$ ve $p=0.023$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 $T2^*$ değerleri ile septum orta segmentte ölçülen Sm değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirildiği grafik.

6. T2* değerleri ile septum orta segmentte ölçülen Em değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.54$ ve $p=0.004$) (Şekil 4.3).
7. T2* değerleri ile septum orta segmentte ölçülen Am, IVRT, AT, DT ve ET değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.3 T2* değerleri ile septum orta segmentte ölçülen Em değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirildiği grafik.

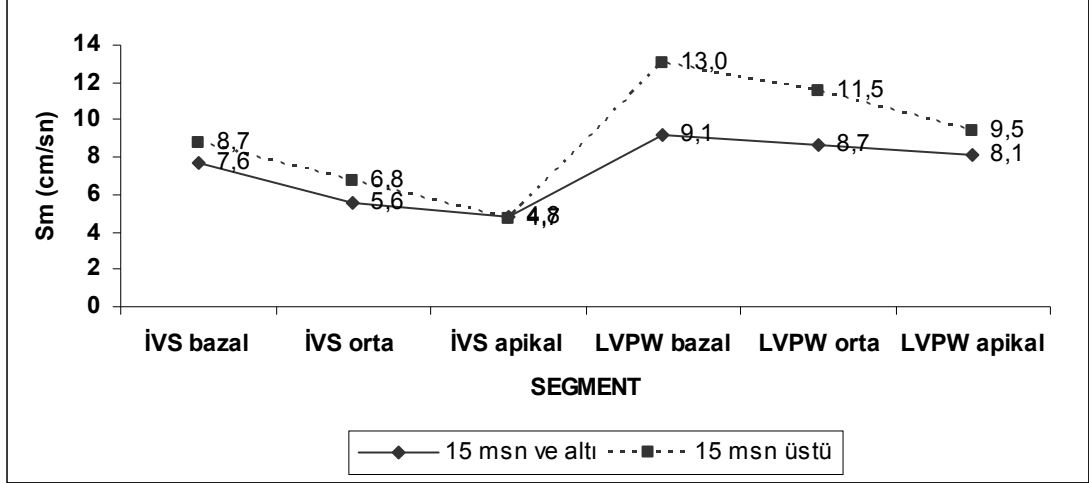
8. Talasemi hastaları Aessopos ve ark.'nın ağır demir birikimi olarak kabul ettiği sınıra göre $T2^* \leq 15$ msn olan (Grup I) ve $T2^* > 15$ msn olan hastaların oluşturduğu grup (Grup II) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı ve PW-DDG ile ölçülen Sm, Em ve Am değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4.10 ve Şekil 4.4, 4.5 ve 4.6).

Tablo 4.10 PW-DDG Ölçümleri İle T2* Ölçümlerinin Karşılaştırılması. Veriler ORT±SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Segment	Değer	GRUP I (T2*≤15 msn) n=16	GRUP II (T2*>15 msn) n=12	p değeri
İVS bazal	Sm	7.65±1.03(6.0-10.11)	8.74±1.73(5.6-12.2)	0.047*
	Em	12.17±1.37(9.25-14.15)	13.92±2.86(11-19.78)	0.121
	Am	5.54±1.47(3.37-7.62)	6.10±1.76(4.35-10.05)	0.362
İVS orta	Sm	5.6±0.9(4.13-7.58)	6.8±1.6(4.25-9.35)	0.020*
	Em	11.26±1.45(7.87-13.0)	13.34±2.43(8.56-16.54)	0.009*
	Am	4.52±1.21(3.05-7.27)	5.14±1.71(3.06-8.84)	0.277
İVS apikal	Sm	4.76±1.24(2.49-7.92)	4.68±1.22(3.27-7.15)	0.870
	Em	7.19±1.83(4.73±10.53)	8.64±1.87(5.93±11.98)	0.059
	Am	3.66±0.81(2.67-5.41)	4.11±0.98(2.96-6.53)	0.196
LVPW bazal	Sm	9.15±1.30(6.65-11.23)	12.99±2.42(10.40-16.68)	0.001*
	Em	16.51±2.0(12.75-19.20)	19.91±3.16(15.10-23.28)	0.003*
	Am	5.77±1.5(3.60-9.80)	6.74±1.71(4.54-10.0)	0.174
LVPW orta	Sm	8.69±2.09(4.70-13.55)	11.50±1.83(9.09-14.31)	0.001*
	Em	16.93±2.86(12.28-21.30)	19.58±2.22(14.88-22.16)	0.016*
	Am	4.56±0.87(3.0-6.37)	5.69±1.51(3.88-9.0)	0.023*
LVPW apikal	Sm	8.08±1.94(5.10-11.54)	9.45±1.72(6.30-11.6)	0.081
	Em	11.75±3.0(7.32-17.48)	12.70±2.29(9.35-17.10)	0.402
	Am	4.06±0.9(2.65-5.50)	4.94±1.59(3.10-7.93)	0.078

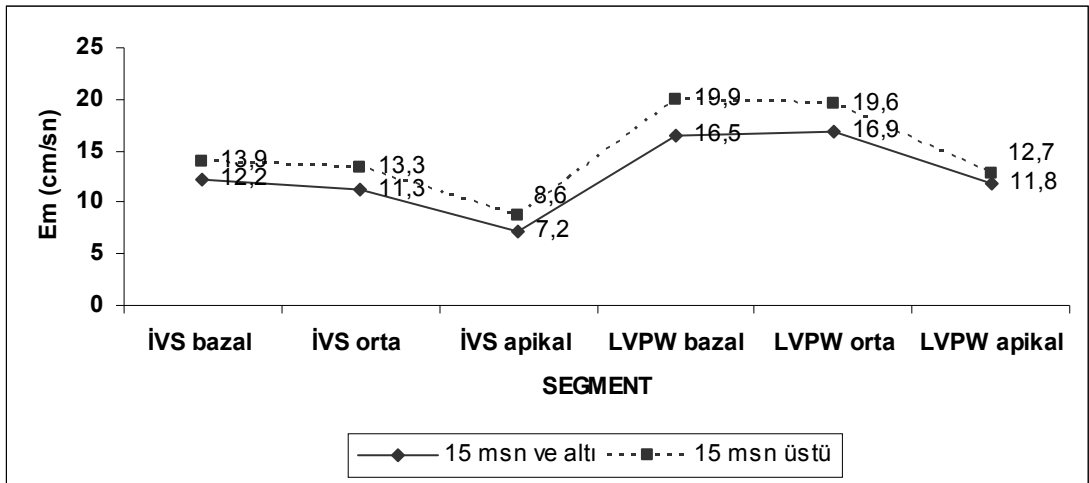
İVS: İnterventriküler septum, **LVPW:** Sol ventrikül arka duvar, **Sm:** Miyokardiyal erken sistolik hız dalgası, **Em:** Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası, **Am:** Atriyal hız dalgası.

İVS ve LVPW bazal ve orta segmentlerde Sm değerleri demir birikimi belirgin olan hastalarda ($T2^* \leq 15$ msn) demir birikimi daha az olan ve olmayan hastalara ($T2^* > 15$ msn) göre daha düşük saptandı (Şekil 4.4)



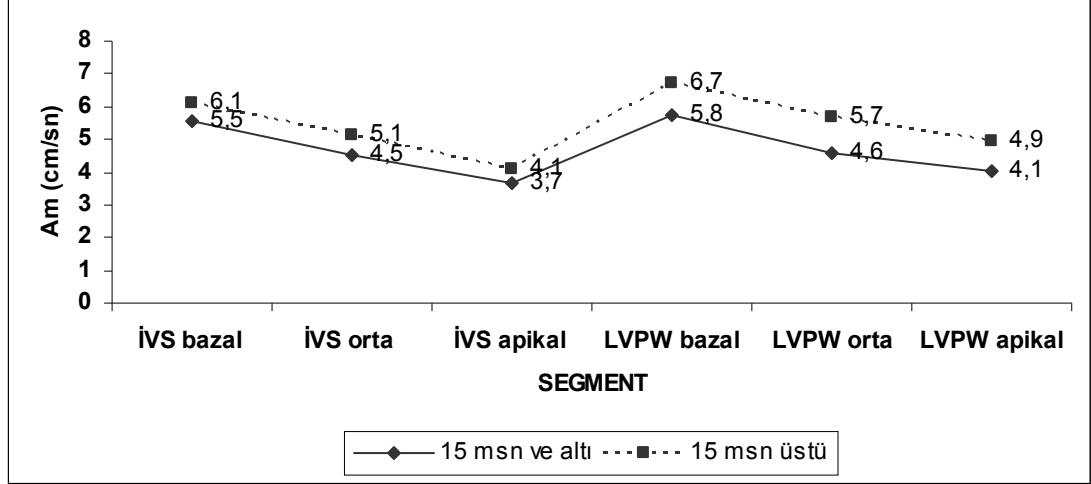
Şekil 4.4 Demir birikimi belirgin olan hastalarla, demir birikimi az ve olmayan hastaların Sm değerlerinin karşılaştırılması. **İVS**: İnterventriküler septum, **LVPW**: Sol ventrikül arka duvar, **Sm**: Miyokardiyal sistolik hız dalgası.

İVS orta, LVPW bazal ve orta segmentlerde Em değerleri demir birikimi belirgin olan hastalarda ($T2^* \leq 15$ msn), demir birikimi daha az olan ve olmayan hastalara ($T2^* > 15$ msn) göre daha düşük saptandı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Demir birikimi belirgin olan hastalarla, demir birikimi az ve olmayan hastaların Em değerlerinin karşılaştırılması. **İVS**: İnterventriküler septum, **LVPW**: Sol ventrikül arka duvar, **Em**: Miyokardiyal erken diyastolik hız dalgası.

LVPW bazal segmentte Am değerleri demir birikimi belirgin olan hastalarda ($T2^* \leq 15$ msn) demir birikimi daha az olan ve olmayan hastalara ($T2^* > 15$ msn) göre daha düşük saptandı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 Demir birikimi belirgin olan hastalarla, demir birikimi az ve olmayan hastaların Am değerlerinin karşılaştırılması. **İVS**: İnterventriküler septum, **LVPW**: Sol ventrikül arka duvar, **Am**: Atriyal hız dalgası.

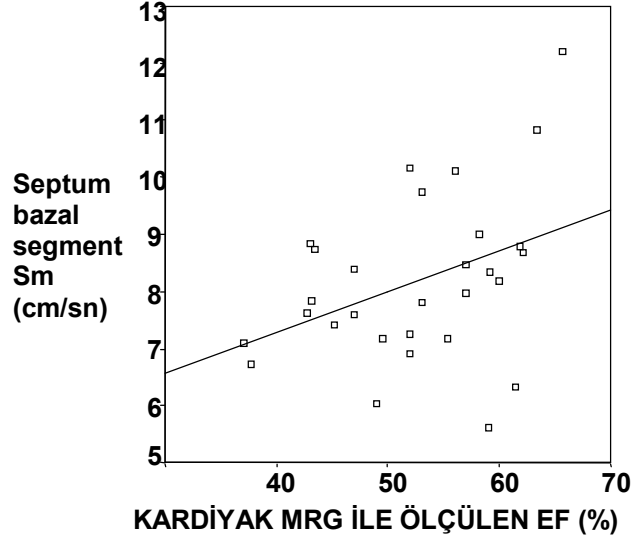
9. PW-DDG ölçümleri ile MRG ile ölçülen EF değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 PW-DDG Ölçümleri İle MRG İle Ölçülen EF Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Veriler $ORT \pm SS$ (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Ölçüm Yeri	Ölçülen Değer	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
İVS bazal segment	Sm	0.038*	0.39
	Em	0.013*	0.46
	Am	0.008*	0.48
İVS orta segment	Sm	0.443	0.15
	Em	0.082	0.33
	Am	0.044*	0.38
İVS apikal segment	Sm	0.389	0.17
	Em	0.927	0.02
	Am	0.209	0.24
LVPW bazal segment	Sm	0.062	0.36
	Em	0.161	0.28
	Am	0.043*	0.38
LVPW orta segment	Sm	0.237	0.23
	Em	0.909	0.02
	Am	0.110	0.32
LVPW apikal segment	Sm	0.668	-0.08
	Em	0.246	-0.23
	Am	0.150	0.28

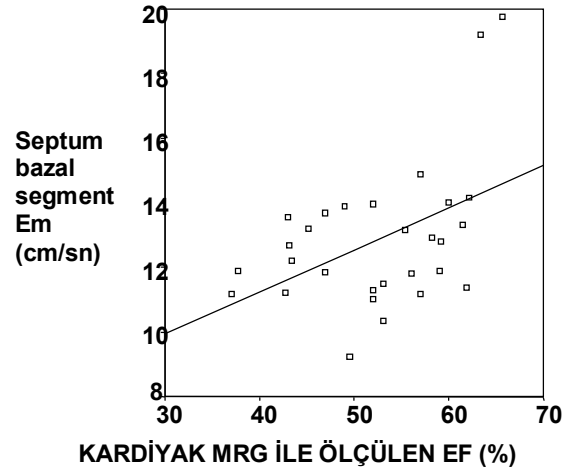
İVS: İnterventriküler septum, **LVPW:** Sol ventrikül arka duvar, **Sm:** Miyokardiyal erken sistolik hız dalgasının tepe değeri, **Em:** Myokardiyal erken diyastolik hız dalgasının tepe değeri, **Am:** Atriyal hız dalgasının tepe değeri.

1. MRG ile ölçülen EF'nin septum bazal segmentte ölçülen Sm değerleri ile orta derecede korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0.39$ ve $p=0.038$) (Şekil 4.7)



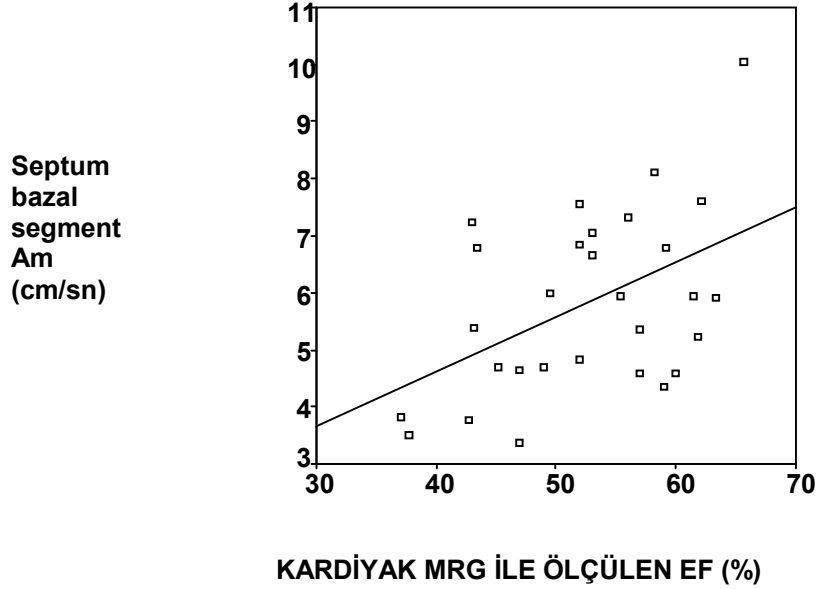
Şekil 4.7 MRG ile ölçülen EF'nin septum bazal segmentte ölçülen Sm değerleri ile korelasyonunun değerlendirildiği grafik.

2. MRG ile ölçülen EF'nin septum bazal segmentte ölçülen Em değerleri ile orta derecede korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0.46$ ve $p=0.013$) (Şekil 4.8)



Şekil 4.8 MRG ile ölçülen EF'nin septum bazal segmentte ölçülen Em değerleri ile korelasyonunun değerlendirildiği grafik.

3. MRG ile ölçülen EF'nin septum bazal segmentte ölçülen Am değerleri ile orta derecede korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0.48$ ve $p=0.008$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9 MRG ile ölçülen EF'nin septum bazal segmentte ölçülen Am değerleri ile korelasyonunun değerlendirildiği grafik.

4.9 β -TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA KARDİYAK İŞLEVLERİ DEĞERLENDİRMEDE PW-DDG TEKNİĞİNİN SENSİTİVİTE VE SPESİFİTESİNİN BELİRLENMESİ

β -Talasemi majör hastalarında, kardiyak MRG ile, ağır demir birikimi için sınır $T2^* \leq 15$ msn olarak kabul edildi. $T2^* \leq 15$ msn saptandığında; PW-DDG tekniğinin sensitivite (duyarlılık) ve spesifitesi (seçiciliği) ROC analizi ile değerlendirildi. ROC eğrisi ile septum orta segmentte PW-DDG ile ölçülen Sm, Em ve Am değişkenleri değerlendirildiğinde; Sm ve Em değerlerinin eğri altında kalan alanlarının istatistiksel anlamlılık taşıdığı ($p=0.019$ ve $p=0.019$), Am ve Em/Am oranı değerlerinin istatistiksel anlamlılık taşımadığı saptandı ($p>0.05$).

İstatistiksel değerlendirmelere göre, septum orta segment Sm değeri ≤ 5.6 cm/sn ölçüldüğünde DDG testinin **ağır demir birikimini saptamada** sensitivitesi (duyarlılığı) %62.5 ve spesifitesi (özgüllüğü veya duyarlılığı) %83.3 olarak saptandı. Testin pozitif tahmini değeri %83 negatif tahmini değeri %63 olarak hesaplandı (Tablo 4.12).

Ağır demir birikimini saptamada MRG ile ölçülen T2* değerleri ve DDG tekniği ile yapılan Sm ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.289$).

Tablo 4.12 DDG Testinde Septum Orta Segment Sm Değeri Ölçümlerinin Sensivitesi ve Spesifite Yüzdelerini Gösteren Tablo.

		Septum Orta Segment Sm		Toplam
		>5.6cm/sn	≤ 5.6 cm/sn	
T2* Değeri	Hasta sayısı	10	2	12
	>15 msn T2* içindeki yüzdesi	%83.3	%16.7	%100.0
	Sm içindeki yüzdesi	%62.5	%16.7	%42.9
	Hasta sayısı	6	10	16
≤ 15 msn	T2* içindeki yüzdesi	%37,5	%62,5	%100.0
	Sm içindeki yüzdesi	%37.5	%83.3	%57.1
	Toplam	Hasta sayısı	16	12
	T2* içindeki yüzdesi	%57.1	%42,9	%100.0
	Sm içindeki yüzdesi	%100.0	%100.0	%100.0

Not: Kırmızı ile sensitivite, lacivert ile spesifite, pembe ile pozitif tahmini değer, yeşil ile ise negatif tahmini değer gösterilmiştir.

Benzer şekilde, septum orta segment Em değeri ≤ 12.1 cm/sn ölçüldüğünde, DDG testinin **ağır demir birikimini saptamada** sensitivitesi %75 ve spesifitesi %75 olarak saptandı. Testin pozitif tahmini değeri %80, negatif tahmini değeri %69.2 olarak hesaplandı (Tablo 4.13).

Ağır demir birikimini saptamada MRG ile ölçülen T2* değerleri ve DDG tekniği ile yapılan Sm ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=1.000$).

Sonuç olarak **ağır demir birikimini saptamada** her iki tekniğin arasında fark saptanmadı.

Tablo 4.13 DDG Testinde Septum Orta Segment Em Değeri Ölçümlerinin Sensivitesi ve Spesifite Yüzdelerini Gösteren Tablo.

	Septum Orta Segment Em		Toplam
	>12.1 cm/sn	≤12.1 cm/sn	
T2* Değeri >15 msn	9	3	12
Hasta sayısı			
T2* içindeki yüzdesi	%75.0	%25.0	%100.0
Sm içindeki yüzdesi	%69.2	%20.0	%42.9
≤15 msn	4	12	16
Hasta sayısı			
T2* içindeki yüzdesi	%25.0	%75.0	%100.0
Sm içindeki yüzdesi	%30.8	%80.0	%57.1
Toplam	13	15	28
Hasta sayısı			
T2* içindeki yüzdesi	%46.4	%53.6	%100.0
Sm içindeki yüzdesi	%100.0	%100.0	%100.0

Not: Kırmızı ile sensitivite, lacivert ile spesifite, pembe ile pozitif tahmini değer, yeşil ile ise negatif tahmini değer gösterilmiştir

TARTIŞMA

2D VE M-MOD EKOKARDİYOĞRAFİ BULGULARI

β -Talasemi majör hastalarında eritrosit transfüzyonları ve demir birikimine bağlı gelişen kardiyomiyopati ve aritmiler bu hastalarda en sık ölüm nedeni olmaktadır. β -Talasemi majör hastalarında 35 yaşına kadar %50 oranında mortalite bildirilmektedir (34). Anemi, bu hastalarda kardiyomiyopati bulgularına etki eden diğer faktördür. Anemide, doku hipoksisini engellemek için kardiyak debi ve kan akımı arttırılmaya çalışılır, sistemik vasküler direnç azaltılarak ardyük azaltılır, venöz dönüş arttırılarak önyük artışı sağlanır. Sempatik aktivitede artış, inotropik faktörler ve *Frank-Starling* mekanizması ile önyük arttırılarak LV işlevlerinin daha etkin olması sağlanmaya çalışılır. Kronik anemide ise uzun süreli olan artmış kan akımı ve hacim yüklenmesi ilerleyici olarak kalp boşluklarının genişlemesine ve LV hipertrofisine neden olur (83).

Çalışmamızda, M-mod ekokardiyografi ile sol atriyum, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek ölçüldü. Bu bulguları, β -TM hastalarında kronik anemiye bağlı artmış önyük ve kardiyak debinin sonuçları olarak yorumladık ve β -TM hastalarında literatürdeki yapılmış olan diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulduk (49, 55, 56, 58, 75, 100). Favilli ve diğ., normal LV sistolik işlevi olan talasemi hastalarında ekokardiyografi ile görülen ilk anormal bulgunun LV diyastol sonu çapı artışı olduğunu saptamıştır (55). Aessopos ve diğ., LV işlev bozukluğu olmadan LV çaplarında artış görülmesinin β -TM hastalarındaki kronik anemiye bağlı olan artmış kardiyak debinin bir sonucu olabileceğini veya LV işlev bozukluğunun erken bulgusu olabileceğini ileri sürmüştür (58).

Kalp boşluklarında genişleme ve duvar kalınlığında artış olması kronik anemide görülen karakteristik özelliklerdir (83). β -Talasemi majör hastalarında demir birikimine bağlı olarak bu uyum sağlama mekanizmalarına patolojik bulgular da eşlik eder. Bunlar fibrozis, LV katılığında artış, hemodinamik dengesizlik ve aritmilerdir (83). Kremastinos ve diğ., yaşı daha büyük olan β -TM hastalarında septum ve sol ventrikül arka

duvar kalınlığının genç olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamıştır (49). Çalışmamızda, M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV ve septum duvar kalınlıkları, β -TM hastaları ve sağlıklı bireylerde benzer bulundu ($p>0.05$). Başka diğer çalışmalarda da β -TM hastaları ve sağlıklı bireylerde duvar kalınlıkları benzer ölçülmüştür (55, 58, 100).

Çalışmamızda M-mod ekokardiyografi ile ölçülen ana pulmoner arter ve aorta çapları talasemi hastaları ile sağlıklı bireyler arasında benzer bulundu ($p>0.05$). Chrysohoou ve diğ.'nin, 131 β -TM hastasını 10 yıl süre ile izledikleri çalışmalarında ölüm, kalp yetmezliği veya aritmilere neden olan faktörler (sistolik ve diyastolik kan basıncı, RV ve LV çapları, LA, aort kökü çapları, LV EF, EKG'de V1-V3 arası T dalga inversiyonu, kalp hızı, QRS süresi, serum ferritin düzeyleri) saptanmaya çalışılmış, azalmış aort kökü çapı kardiyak komplikasyonlar için yüksek risk faktörü olarak saptanmıştır (57).

Çalışmamızda, M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV EF, β -TM hastalarında normal (72 ± 6 (63-86)) sınırlarda, ancak sağlıklı bireylere göre daha düşük (76 ± 6 (68-88)) bulundu. Ejeksiyon fraksiyonunda sağlıklı bireylere göre saptanan bu düşüklüğün, LV sistolik işlev bozukluğunun erken bir belirtisi olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda β -TM'li hastalarda M-mod ekokardiyografi ile hesaplanan LVMI değerleri, sağlıklı bireylerle benzer bulundu. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda talasemi majörlü hastalarda LVMI sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (56, 58).

Çalışmamızda, ekokardiyografi ile inceleme anında ölçülen kalp hızı β -TM hastalarında sağlıklı bireylere daha yüksek bulundu. Bu bulguyu kronik anemi ve doku hipoksisine bağlı artmış sempatik aktivite ve inotropik faktörlerin artmış sentezi ile açıkladık (83). Aessopos ve diğ.'nin düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi alan 202 β -TM hastasını değerlendirdikleri çalışmada kalp hızı β -TM hastalarında daha yüksek saptanmıştır (58). Chrysohoou ve diğ.'nin, 131 talasemi majör hastasını 10 yıl süre ile izledikleri çalışmalarında, kalp hızı yüksekliği ve LV EF'deki azalma kardiyak komplikasyonlar için yüksek risk faktörü olarak saptanmıştır (57).

Talasemi majör hastalarında ekokardiyografi ile pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) bulguları saptanabilmektedir (63, 64). Çalışmamızda, PASP, β -TM hastalarında ortalama 27 ± 8 mmHg (14-40) olarak ölçüldü. PASP değerininin 30 mmHg'nin üstünde olması ekokardiyografik olarak PAH bulgusu olarak yorumlandı ve hastaların %21'inde (7/33) saptandı. Hamdy, E.M.'nin, 27 β -TM hastasını DDG tekniği ile değerlendirdiği çalışmada PASP, ortalama 35 ± 15 mmHg (23-85 mmHg) olarak ölçülerek sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. (100). Aessopos ve diğ.'nin çalışmasında düzenli transfüzyon alan 202 β -TM hastasında ekokardiyografik olarak PAH bulgusu hiçbir hastada saptanmamıştır (58). Bu bulgu değerlendirilen β -TM hastalarının hemoglobin düzeylerinin daha yüksek olması ve düzenli şelasyon tedavisi almış olmalarıyla açıklanmıştır (58). Du ve diğ.'nin hemoglobin düzeyleri daha düşük olan ve düzenli şelasyon tedavisi almayan β -TM hastalarını ekokardiyografi ile değerlendirdikleri çalışmalarında ise PAH sıklığı %66'ya kadar yükselmiştir (64). Düzenli transfüzyonu alan hastalarda PAH patogenezinde yeri olan doku hipoksisinin az olmasının PAH gelişimini engellediği düşünülmektedir (58). Sonuç olarak β -TM hastalarında PAH sıklığı konusundaki gerçek verilerin elde edilebilmesi için kardiyak katerizasyonla PASP basıncı ölçümü gerektiğini düşünüyoruz.

PW DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİ BULGULARI

Çalışmamızda, PW Doppler ile ölçülen mitral E değerleri, β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek, mitral A ve mitral E/A oranı benzer bulundu. PW Doppler ile ölçülen IVRT değerleri β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha kısa, AT ve DT değerleri benzer saptandı.

Sol ventrikülün esnemesini bozan ve LA basıncının yükselmesine neden olan kardiyak patolojilerde görülen restriktif fizyolojide LA basıncındaki artış daha yüksek transmitral basınç farkına neden olmakta ve mitral E dalgasının yüksekliği artmaktadır (1). Sol atriyum basıncındaki artış ayrıca mitral kapağın daha erken açılmasına, IVRT süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Genişlemeyen ventriküle diyastolik doluş erken diyastolik basıncın daha hızlı yükselmesine, LA ve LV basınçlarının hızlı eşitlenmesine

ve kısalmiş DT'ye neden olmaktadır. Restriktif fizyolojide LVI basıncı yüksek olduğu için A dalgası küçülüp, kısalmaktadır. Bu anormal diyastolik doluş şeklinde artmış E dalgası, azalmış A dalgası (<<E), kısalmiş IVRT (<70 msn) ve DT (<160 msn) izlenmekte, E/A oranı tipik olarak >2.0 olarak saptanmaktadır.

Literatürde, β -TM hastalarında diyastolik işlevlerin PW Doppler ile değerlendirildiği çalışmaların sonuçları çelişkilidir (48, 49, 55, 59, 61). Spirito ve diğ., hastalığın erken döneminde de LV diyastolik işlev bozukluğu olabileceğini bildirmiştir (48). Yaprak ve diğ., kalp yetmezliğine ait klinik bulgusu olmayan 63 β -TM hastasını değerlendirmiş, mitral E ve E/A oranı β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek, mitral A daha düşük bulunmuş, talasemi hastalığında erken evrede klinik olarak kalp yetmezliği bulguları olmadığı dönemde de %54 oranında LV diyastolik anormalliği olduğunu saptamışlardır (61).

Başka çalışmalarda ise uzamış gevşeme ve restriksiyon bulguları saptanmamış, restriktif bulgularının daha çok β -TM hastalığının ileri evrelerinde görüldüğü önesürülmüştür (49, 55, 59).

Kremastinos ve diğ.'nin normal LV sistolik işlevleri olan 88 β -TM hastasını değerlendikleri çalışmalarında mitral E ve A sağlıklı bireylere göre daha yüksek, E/A oranı, IVRT ve DT değerleri sağlıklı bireylerle benzer bulunmuştur (49). Restriktif LV anormallikleri sadece yaşları daha fazla olan 7 β -TM talasemi hastasında saptanmış, normal LV sistolik işlevleri olan β -TM hastalarında görülen diyastolik ölçümlerin kronik anemiye bağlı görülen artmış önyüke bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Aessopos ve diğ.'nin 202 β -TM hastasını sağlıklı bireylerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, restriktif tipte LV doluş şekli, %38 oranında saptanmış ve bu bulgunun özellikle belirgin kalp yetmezliği olan talasemi hastalarında olduğu gözlenmiştir (58). Talasemi hastalarında transmitral akımda restriktif fizyoloji bulgularının hastalığın oldukça ileri evrelerinde belirgin kardiyomiyopati geliştiği zaman görüldüğü sonucuna varılmıştır (58, 59, 90).

Yakın zamanda 2006 yılında Hamdy, E.M.'nin 27 β -TM hastası ve 14 sağlıklı bireyi PW Doppler ve DDG tekniği ile değerlendirdikleri çalışmada, talasemi hastalarında mitral E, A daha yüksek, E/A oranı daha düşük saptanmıştır (100). Mitral A ve E değerlerinde yükseklik saptanmasının talasemi hastalarında artmış önyüke bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ise β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre mitral E değerleri daha yüksek ve IVRT daha kısa saptandı. Mitral A, E/A oranı ve DT ölçümleri benzer bulundu. PW Doppler ekokardiyografi ile elde edilen bu bulguların, gerçek bir restriktif fizyolojiden çok, bu hastalarda görülen kronik anemiye bağlı olan artmış önyük ve *Frank-Starling* mekanizmasına bağlı olan hiperdinamik yanıtın sonucu olduğuna karar verdik.

PW DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Literatürde PW-DDG tekniği ile talasemi majör hastalarında yapılmış olan çalışmalar oldukça sınırlıdır (75, 78, 80, 84).

β -talasemi majörlü hastalarda DDG tekniği ile LV sistolik ve diyastolik işlevlerinin değerlendirildiği ilk çalışma, 2003 yılında Iarussi ve diğ. tarafından yapılmıştır (75). Bu çalışmada, normal LV sistolik işlevleri olan (LVEDD<54 mm ve KF>%30 olan), 16 yaşın üzerinde 30 β -TM hastası, transfüzyon öncesi ve sonrası M-mod ekokardiyografi ve PW-DDG tekniği ile değerlendirilmiş, bulguları yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 30 sağlıklı bireyin bulgularıyla karşılaştırılmış, talasemi hastaları ve sağlıklı bireyler arasında transfüzyon öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde bölgesel ejeksiyon zamanı (ET) dışında fark saptanmamış, β -TM hastalarında transfüzyon öncesi mitral lateral annülüs ET değerleri sağlıklı bireylere göre daha kısa bulunmuştur. Iarussi ve ark.'nın çalışmasında normalde sağlıklı bireylerde E/A değerleri ve Em/Am arasında ilişki saptanırken, β -TM hastalarında transfüzyon öncesi veya sonrası bu ilişki saptanmamış, DT ve IVRT değerleri sağlıklı bireylerle benzer bulunmuş, uzamış gevşeme bulguları izlenmemiştir. Iarussi ve ark, kalp yetmezliği olmayan β -TM hastalarında PW-DDG ile belirgin bir diyastolik işlev bozukluğu görülmediğini ileri sürmüştür (75). Mitral E ve A değerlerinin transfüzyon öncesi kontrollere göre yüksek bulunması kronik anemiye bağlı

olan hiperdinamik yanıt ile açıklanmıştır. β -talasemi majör hastalarında önyük-bağımlı değişikliklerin olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda ise PW-DDG tekniği ile normal LV sistolik işlevleri olan β -TM hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında oldukça anlamlı farklar elde edildi. PW-DDG ile ölçülen miyokardiyal sistolik (S_m), erken diyastolik (E_m) ve atriyal hız dalgaları (A_m), β -TM hastalarında, sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu. Septum apikal, LVPW orta ve apikal segmentte ölçülen S_m değerleri, septum bazal segmentte ölçülen E_m değerleri, septum bazal, orta, apikal segmentler ve LVPW orta segmentte ölçülen A_m değerleri β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu. PW-DDG ile ölçülen bölgesel IVRT ve AT değerleri β -TM hastaları ve sağlıklı bireyler arasında benzer bulundu. Septum apikal segmentte ölçülen ET değerleri β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha kısa ölçüldü. Sonuç olarak, çalışmamızda, normal LV sistolik işlevleri olan β -TM hastalarında PW-DDG tekniği ile hem sistolik hem de diyastolik bölgesel anormalliklerin olduğu saptandı ve buralarda miyokardiyal hızların belirgin olarak azaldığı saptandı.

β -TM hastalarında septumda ve LVPW'de yapılan S_m , E_m ve A_m ölçümleri karşılaştırıldığında, en yüksek ölçümler bazal, en düşük ölçümler apikal segmentlerde saptandı. β -TM hastalarında, LVPW'deki tüm S_m ölçümleri, septum S_m ölçümlerinden daha yüksek saptandı. E_m ölçümleri karşılaştırıldığında, en yüksek E_m değerleri LVPW bazal segmentte saptandı. Bunu sırasıyla LVPW orta, septum bazal, LVPW apikal, septum orta ve apikal segmentler izledi. A_m ölçümleri karşılaştırıldığında en yüksek A_m değerleri LVPW bazal segmentte saptandı. Bunu sırasıyla septum bazal, LVPW orta, septum orta, LVPW apikal ve septum apikal segmentler izledi.

Çalışmamızda yaş ortalaması 17.7 ± 5.9 yıl (5.5-31) ve transfüzyon alma süresi 16.5 ± 5.8 yıl (5-29) idi. Iarussi ve diğ.'nin çalışmasında β -TM hastalarının yaş ortalaması 22 ± 6 yıl iken, ortalama transfüzyon alma süresi belirtilmemiş, ortalama serum ferritin düzeyleri 1459 ± 443 ng/ml olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların ortalama serum ferritin düzeylerinin daha yüksek olması (2863 ± 1509 ng/ml (884-7316)), çalışmamıza katılan hasta popülasyonunun demir şelasyon tedavisine daha

düşük oranda uyum sağladığını ve bu nedenle demir birikiminin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.. Ayrıca Iarussi ve diğ.'nin çalışmasında miyokardiyal demir birikimini niceliksel olarak gösteren kardiyak MRG T2* değerleri ölçülmediği için hastaların gerçek miyokardiyal demir düzeyleri bilinmemektedir. Iarussi ve diğ.'nin çalışmasında PW-DDG ile yapılan ölçümlerde bu nedenle β -TM hastaları sağlıklı bireylerle miyokardiyal hızlar açısından fark saptanmamış olabileceğini düşündük.

Talasemi majörlü hastaların DDG tekniği ile değerlendirildiği diğer bir çalışma, 2003 yılında Vogel ve diğ. tarafından yapılmıştır (80). Bu çalışmada, yaş ortalamaları 29.2 yıl (14.2-43.1) olan, kalp yetmezliği bulguları olmayan 52 talasemi hastası (49 β -talasemi majör ve 3 β -talasemi intermedia hastası) DDG ile değerlendirilmiş, bulgular, yaş eşleştirilmiş 52 sağlıklı bireylerin bulgularıyla karşılaştırılmıştır (80). DDG ile RV ve LV serbest duvar ve septum apikal, orta ve bazal segmentlerde miyokardiyal hız ölçümleri (Sm, Em ve Am) ve IVRT ölçümleri yapılmıştır. Kardiyak MRG ile T2* ölçümleri yapılmış, T2* \leq 20 msn olan değerler miyokardiyal demir birikimi varlığı olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, talasemili hastalarda miyokardiyal hız ölçümleri sağlıklı bireylere göre daha düşük saptanmıştır. Sol ventrikülde bölgesel IVRT hastalar ve sağlıklı bireylerde benzer bulunmuştur. Sol ventrikül serbest duvar bazal, orta ve apikal segmentlerde ölçülen Sm ve Em dalgaları sağlıklı bireylere göre daha düşük saptanmış, Am ölçümleri arasında fark saptanmamıştır. Sağ ventrikül serbest duvar bazal segmentlerde Sm, Em ve Am ve IVRT, orta ve apikal segmentlerde Em ve IVRT değerleri sağlıklı bireylere göre farklı bulunmuştur. Kardiyak MRG ile ölçülen T2* değerleri ile miyokardiyal hız ölçümlerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış, T2* değeri azaldıkça (miyokardiyal demir birikimi arttıkça), miyokardiyal hızların da azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda kardiyak MRG ile yapılan T2* ölçümü septum orta segmentte yapıldığı için, bu segmentteki Sm, Em ve Am değerleri ile T2* ölçümleri arasındaki korelasyonu değerlendirdik. Sm ve Em değerlerinin T2* ölçümleri ile benzer şekilde pozitif korelasyon gösterdiğini; demir birikimi arttıkça miyokardiyal hızların azaldığını saptadık. Vogel ve diğ.'nin

çalışmasında β -TM hastalarında kardiyak MRG ile ölçülen LV EF değerlerinin normal sınırlarda olması (ortalama 66 ± 9 (41-83)) ve sadece 2 hastanın EF değerinin 60 'ın altında bulunması, bu hastalarda bölgesel anormalliklere rağmen global işlevlerin korunduğunu göstermektedir. Çalışmamızda β -TM hastalarında kardiyak MRG ile LV EF değerleri ortalama 52 ± 8 (37-63) olarak ölçüldü. Kardiyak MRG ile hastaların 67 'sinde (22/33) LV EF değeri 60 'ın altında ölçüldü. Vogel ve diğ.'nin çalışmasında hastaların ortalama $T2^*$ değerleri belirtilmediği için bu çalışmadaki hasta popülasyonu ile çalışmamızdaki hasta popülasyonunu demir birikiminin derecesi açısından karşılaştıramıyoruz. Çalışmamızda olduğu gibi, Vogel ve diğ.'nin çalışmasında da benzer şekilde saptanan sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunun bölgesel olma bulgusunun, demir birikiminin kalpte dağınık tarzda olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz (97).

Vogel ve diğ.'nin çalışmasında, $T2^*$ ölçümlerine göre hastaların 73 'ünde (38/52) demir birikimi saptanmıştır. Çalışmamızda yaş ortalaması daha düşük β -TM'li hasta popülasyonu değerlendirilmiş olmasına rağmen $T2^*$ ölçümlerine göre hastaların 89 'unda (25/28) demir birikimi saptandı. Bu sonuçların, değerlendirilen β -TM hastalarının şelasyon tedavisine uyumuyla ilgili veya demir birikiminin ve demir birikimine olan miyokardiyal yanıtların bireysel farklılık göstermesi ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz (98, 99).

β -Talasemi majörlü hastalarda, PW-DDG tekniği ile miyokardiyal işlevlerin değerlendirildiği diğer bir çalışma, 2006 yılında, Hamdy, E.M.'nin yaş ortalaması 12.3 ± 5.0 yıl olan 27 β -TM hastasında, bölgesel miyokardiyal işlev bozukluğunu, PW-DDG *strain* ölçümü yaparak değerlendirdikleri çalışmadır. Bu çalışmada, RV ve LV serbest duvar ve septumda sistolik ve diyastolik miyokardiyal hızlar (S_m , E_m ve A_m) ölçülerek, sonuçlar, yaş eşleştirilmiş 14 sağlıklı bireyin sonucuyla karşılaştırılmıştır (100). Septum bazal segmentte ölçülen E_m ve E_m/A_m değerleri, β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük, A_m değerleri daha yüksek saptanırken, RV serbest duvarda S_m ve A_m , β -TM hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek, E_m/A_m oranı daha düşük saptanmıştır. Sol ventrikül serbest

duvardaki miyokardiyal hızlar β -TM hastaları ve sağlıklı bireylerde benzer ölçülmüştür.

Literatürde, miyokardiyal hızların yaş ve kalp hızı ile korelasyonunun değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (92-96). Çalışmamızda sağlıklı bireyler ve β -TM hastalarında Sm değerleri ve yaş arasında, Sm değerleri ve VKÍ arasında, Em değerleri ve yaş arasında ve Am değerleri ve kalp hızı arasındaki korelasyon değerlendirildi, ancak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Kapusta ve diğ.'nin, yaşları 4-18 yıl arasında değişen 160 sağlıklı çocukta, sağ ve sol ventrikülde bazal, orta ve apikal segmentlerde, miyokardiyal hız ölçümleri yaptıkları çalışmada yaş ve miyokardiyal hızlar arasında korelasyon saptanmamıştır (92). Swaminathan ve diğ.'nin, ortalama yaşları 10.2 ± 3 yıl (1-18) olan 151 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada, apikal 4B pozisyonunda PW-DDG tekniği ile ölçülen mitral ve triküspid lateral annüler hızlar (Sm, Em ve Am) ile yaş arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiş ve sadece Am ve yaş arasında korelasyon saptanmıştır (93). Yasuoka ve diğ.'nin, yaşları 7 gün ve 22 yıl arası değişen 99 sağlıklı çocukta sağ ventrikülde PW-DDG ile miyokardiyal hızları değerlendirdikleri çalışmada, Em ölçümleri ile yaş arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır (94). Harada ve diğ.'nin, yaşları 7 gün ve 18 yıl arasında değişen 48 sağlıklı çocukta sağ ve sol ventrikülde bazal, orta ve apikal segmentlerde ve septumda miyokardiyal hızları değerlendirdikleri çalışmada tüm segmentlerde Em ile yaş arasında, Am ile kalp hızı arasında ve E/A oranı ile kalp hızı arasında ve Sm ölçümleri ile yaş arasında korelasyon saptanmıştır (95). Ayabakan ve Özkutlu'nun ortalama yaşları 6.7 ± 5.1 yıl olan 72 sağlıklı çocukta mitral anülüs, sol ventrikül lateral duvar ve septum orta segmentte PW-DDG tekniği ile miyokardiyal hızları değerlendirdikleri çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş, uzun eksendeki ölçümlerde Sm, septum orta segmentte Em ve transverse eksenindeki ölçümlerde septum orta segmentte Em ölçümleri ile yaş arasında korelasyon saptanmıştır (96). Çalışmamızda, sağlıklı bireylerde bu korelasyonların saptanmamasının, değerlendirilen bireylerin sayısının yetersiz olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Literatürdeki diğer

çalışmalarda sağlıklı populusyonda saptanan bu korelasyonların, çalışmamızda β -TM hastalarında saptanmamış olmasının, miyokardiyal dokuda demir birikiminin heterojenliğine bağlı olarak miyokardiyal hızların değişmesine ve kardiyak fizyolojinin yař ve kalp hızı ile olan korelasyonunun bozulmasına bağlı olabileceğini dűřunűyoruz.

Literatűrde, talasemi majűr hastalıđında kardiyomiyopati bulgularının erken dűnemde saptanması ve etkin demir řelasyon tedavisi ile geridűnűmlű olabileceđi gűsterilmiřtir (42-44). çalıřmamız, talasemi majűr hastalarında M-mod ekokardiyografi ile sistolik iřlev bozukluđu saptanmadıđı dűnemde, sistolik ve diastolik iřlev bozukluđunun PW-DDG ile erken dűnemde saptanabileceđini gűstererek, bu hasta grubunun almakta olduđu demir řelasyon tedavisinin yeniden dűzenlenmesine (ciltaltı desferrioksamin tedavisine oral deferipron tedavisinin eklenmesi) ve kardiyomiyopati bulgularının dűzeltilebilmesine olanak tanıyabilecektir.

LABORATUVAR BULGULARI

Kan űrnekleri, β -TM hastaları eritrosit transfűzyonu aldıktan sonra alındıđı için, serum hemoglobin dűzeyleri açısından hasta ve sađlıklı bireyler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Serum ferritin dűzeyleri, β -TM hastalarında sađlıklı bireylere gűre daha yűksek bulundu.. Ancak serum ferritin dűzeyleri ile miyokardiyal demir dűzeyini gűsteren kardiyak MRG ile ۆlűlen T2* deđerleri arasında anlamlı bir iliřki saptanmadı.

Anderson ve diđ.'nin, 2001 yılında 106 talasemi majűr hastasında, kardiyak MRG ile miyokardiyal demir miktarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada da T2* değerleri ile serum ferritin ve karaciğer demir miktarı arasında korelasyon saptanmamıştır (85). Wood ve diđ.'nin, yař ortalamaları 15.7 ± 1.4 yıl (7-26) olan talasemi majűr hastalarında miyokardiyal demir miktarını kardiyak MRG ile değerlendirerek serum ferritin dűzeyleri ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada da, T2* değerleri ile serum ferritin dűzeyleri arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (86).

Talasemi hastalarında, ventriküler sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunun göstergesi olduğu düşünülen plazma B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlıdır (84, 85). Çalışmamızda, M-mod ekokardiyografi ile normal sol ventrikül işlevleri olan β -TM hastalarında plazma BNP düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptandı. Chrysohoou ve diğ.'nin, normal sol ventrikül sistolik işlevleri olan, 192 talasemi majör hastasını değerlendirdikleri çalışmada, plazma BNP düzeyleri ile PW-DDG tekniği ile mitral lateral anülüste ölçülen Am değerleri arasında doğrusal, Sm değerleri ve Em/Am değerleri arasında ters bir ilişki saptanmıştır (84).

Çalışmamızda, plazma BNP düzeyleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV EF değerleri, PW Doppler ekokardiyografi ile ölçülen mitral E/A oranı ve PW-DDG ile septum orta segmentte ölçülen Em/Am oranı değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak β -TM hastaları ve sağlıklı bireyler birlikte değerlendirildiğinde plazma BNP düzeyleri ile PW-DDG ile septum bazal segmentte (mitral medial annülüs) ölçülen Em değerleri arasında zayıf-orta derecede ters yönlü doğrusal bir ilişki saptandı, Em değerleri azaldıkça (diyastolik işlev bozukluğu olduğu zaman) plazma BNP değerlerinin arttığı saptandı. Plazma BNP düzeyleri ile T2* değerleri ve kardiyak MRG ile ölçülen LV EF değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Talasemi majör hastaları ağır demir birikimi olanlar ($T2^* \leq 15 \text{msn}$) ve demir birikimi daha az veya olmayan ($T2^* > 15 \text{msn}$) hastalar olarak iki gruba ayrıldığında da, plazma BNP düzeyleri ve T2* değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tanner ve diğ.'nin, 167 talasemi majör hastasında kardiyak MRG ile saptanan miyokardiyal demir miktarı ile serum ferritin ve plazma BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada da, miyokardiyal demir miktarı ile BNP düzeyleri arasında ilişki saptanmamış, plazma BNP düzeylerinin miyokardiyal demir birikimini değerlendirmede yararlı bir belirteç olmadığı ileri sürülmüştür (85). Çalışmamızın sonuçlarına göre, plazma BNP düzeylerinin, talasemi hastalarında miyokardiyal demir birikimini saptamaktan veya bunun derecesini belirlemekten çok, demir birikiminin yarattığı

ventriküler sistolik veya diyastolik işlev bozukluğunun varlığını belirlemede anlamlı olduğunu düşünürüz.

M-MOD ve PW DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARININ PW-DDG BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Literatürde PW-DDG tekniği ile talasemi majörlü hastaların değerlendirildiği çalışmaların sayısı oldukça azdır (75, 78, 80, 84). M-mod ve PW Doppler ekokardiyografi ölçümleri ile PW-DDG ölçümlerinin karşılaştırıldığı tek çalışma, Iarussi ve diğ.'nin çalışmasıdır (75).

Çalışmamızda, PW-DDG ile bölgesel olarak ölçülen Sm, Em ve Am değerleri ile LV'nin global işlevini yansıtan M-mod LV EF ve KF ölçümleri arasında pozitif ve bölgesel Sm ve Em değerleri ölçümleri ile LA çapı ve LA/aort çapı ölçümleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. Bölgesel olarak ölçülen Sm değerleri ile M-mod ile ölçülen LVESD ölçümleri arasında; Em değerleri ile LVEDD ölçümleri arasında ve Am değerleri ile LVEDD ve LVESD ölçümleri arasında korelasyon saptandı.

Sonuç olarak bölgesel miyokardiyal hızların (Sm, Em ve Am) kalbin global işlevlerini yansıtan EF ve KF değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Bu sonuç bize bölgesel olarak ölçülen miyokardiyal sistolik ve diyastolik hızların kalbin global işlevlerini etkilediğini göstermektedir. Ayrıca bölgesel miyokardiyal hızların kalp boşluklarının çaplarıyla (LVEDD, LVESD, LA çapı ve LA/Ao çapı oranı) negatif bir korelasyon gösterdiği (kalp boşluklarının çapları arttıkça bölgesel miyokardiyal hızların azaldığı) bulundu.

Septum ve LVPW orta ve apikal segmentlerde ölçülen Em değerleri ile PW Doppler ile ölçülen mitral E ve mitral E/A oranı ölçümleri, LVPW orta ve apikal segmentlerde ölçülen Am değerleri ile mitral A ölçümleri arasında da pozitif korelasyonlar saptandı. Bölgesel erken ve geç diyastolik miyokardiyal hızların, sol ventrikülün diyastolik işlevlerini yansıtan mitral E ve A ve E/A oranı değerleri ile uyumlu olduğu görüldü.

1996'da Rychik ve diğ.'nin, ortalama yaşları 7 ± 5 yıl (6 ay-16 yıl) olan 30 sağlıklı çocuk hastada DDG tekniği ile sistolik ve diyastolik myokardiyal doku hızlarını değerlendirdiği çalışmada, diyastolde mitral annüler hareketin

transmitral akıma benzediği, E/A oranları ile Em/Am oranı arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır (11). Swaminathan ve diğ.'nin, ortalama yaşları 10.2 ± 3 yıl (1-18) olan sağlıklı 151 çocukta DDG tekniği ile ölçüm yaptıkları çalışmada, apikal 4B pozisyonunda DDG tekniği ile mitral ve triküspid lateral annüler miyokardiyal hızlarla (Sm, Em ve Am), E/A oranları ile Em/Am oranları arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır (93). E ve Em ve A ve Am arasında korelasyon saptanmamış, bu farklılık, DDG ölçümlerinin önyük bağımsız olması, PW Doppler ölçümlerinin ise önyükten etkilenmesi ile açıklanmıştır (93). Çalışmamızda bölgesel olarak ölçülen Em değerleri ile mitral E ve mitral E/A oranı ölçümleri ve bölgesel olarak ölçülen Am değerleri ile mitral A ölçümleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı. Çalışmamızda sağlıklı bireylerde mitral E/A oranı ile septum bazal segmentte ölçülen Em/Am değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu sonuç Rychik ve diğ.'nin ve Swaminathan ve diğ.'nin sonuçlarıyla uyumlu bulundu (11, 93).

larussi ve diğ.'nin normal LV sistolik işlevleri olan 16 yaşın üzerinde 30 β -TM hastasını PW-DDG tekniği ile değerlendirdikleri çalışmada, sağlıklı bireylerde mitral E/A oranı ile mitral lateral annülüs Em/Am oranı arasında anlamlı ilişki saptanırken, β -TM hastalarında bu ilişki saptanmamıştır (75). Çalışmamızda da benzer şekilde β -TM hastalarında mitral E/A oranı ile septum bazal (mitral mediyal annülüs) ve LVPW bazal (mitral lateral annülüs) segmentlerde ölçülen Em/Am değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. larussi ve diğ., bu bulguyu, PW Doppler ile transmitral akım ölçümlerinin sıvı dinamiğini yansıtması, PW-DDG ölçümlerinin ise yapısal mekaniği yansıtması ile açıklamıştır (75). Biz de bu bulguyu, normal kardiyak işlevlere sahip sağlıklı bireylerde yapısal mekanik ve sıvı dinamiği arasında varolan bu ilişkinin talasemi majörlü hastalarda demir birikimi olan miyokardiyal dokuda yapısal mekaniğin bölgesel olarak değişmesine bağlı bozulması ile açıklıyoruz.

KARDİYAK MRG BULGULARI

Literatürde, kardiyak MRG ile demir birikiminin değerlendirildiği çalışmalarda 20 msn.'nin altındaki T2* değerlerinin demir birikimini yansıttığı

kabul edildiği için çalışmamızda da $T2^* \leq 20$ msn olan değerler anormal demir birikimi olarak kabul edildi (82, 85). $T2^* \leq 25$ msn olan değerleri, kardiyak MRG'de demir birikimi için sınır olarak belirleyen çalışmalar da vardır (86).

Çalışmamızda, β -TM hastalarının %88'ine (29/33) kardiyak MRG incelemesi yapıldı. Ortalama $T2^*$ değeri 12.3 ± 7.8 msn (4-31.3) olarak ölçüldü. Hastaların %89'unda (25/28) $T2^*$ değeri ≤ 20 msn ölçülerek, demir birikimi saptandı. Hastaların %57'sinde (16/28) $T2^* \leq 15$ msn ölçülerek ağır demir birikimi saptandı.

Wood ve diğ.'nin yaş ortalamaları 15.7 ± 1.4 yıl (7-26) olan 19 β -TM hastasını değerlendirdikleri çalışmada, $T2^*$ değeri ortalama 26.1 ± 4.1 msn olarak bulunmuş, hastaların %42'sinde (8/19), anormal demir birikimi saptanmıştır (86). Çalışmamızda kardiyak MRG ile β -TM hastalarında Wood ve ark.'nin çalışmasına göre daha yüksek oranda demir birikimi saptandı. Bu bulguyu çalışmamıza katılan hastaların transfüzyon alma sürelerinin (ortalama 16.5 ± 5.8 yıl (5-29)), Wood ve diğ.'nin çalışmalarındaki transfüzyon süresine (12.2 ± 1.5 yıl) göre daha uzun olması ile açıklıyoruz. Çalışmamızda, β -TM hastalarının transfüzyon alma süreleri ile $T2^*$ değerleri arasında ters yönlü anlamlı doğrusal bir ilişki saptandı. Transfüzyonu daha uzun süre almış olan hastalarda kardiyak MRG ile daha düşük $T2^*$ değerleri (daha yüksek demir birikimi) saptandı. Transfüzyon süresi ile $T2^*$ değerleri arasındaki bu ilişki Wood ve diğ.'nin çalışmasında da elde edilmiş, transfüzyon süresi 13 yılın altında olan hastalarda $T2^*$ değeri normal sınırlar içerisinde saptanmıştır (86).

Çalışmamızda kardiyak MRG incelemesinde hastaların %14'ünde (4/29) LV trabekülasyonunda artış ve *noncompaction* bulguları, %10'unda (3/29) restriktif bulgular ve %3'ünde (1/29) LV işlev bozukluğuna ek olarak RV işlev bozukluğu saptandı. Literatürde talasemi hastalarında ekokardiyografik veya kardiyak MRG ile *noncompaction* bulgusu bildirilmemiştir. Çalışmamızda değerlendirilen 33 β -TM hastasından sadece 1'inde RV işlev bozukluğu saptanmıştır. Bu sonucu, talasemi majör hastalarında, LV sistolik işlevi bozukluğu olmadığına, RV işlev bozukluğunun daha az sıklıkta görülmesi ve çalışmamızda değerlendirilen

hasta populasyonunun normal LV işlevlerine sahip olması ile açıklıyoruz. Hahalis ve ark., kalp yetmezliği bulgusu olan 29, olmayan 10 β -TM hastasında RV işlevlerini Doppler ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyonla değerlendirmiş, kalp yetmezliği olan hastalarda RV işlev bozukluğunu %58 oranında saptamıştır (65). Aynı çalışmada RV EF'si kalp yetmezliği bulunan hastalarda %29±9, olmayanlarda %59±6 olarak saptanmıştır (65). Finazzo ve diğ.'nin 16 talasemi majör hastasını kardiyak MRG ile değerlendirdikleri çalışmada, hastaların %31'inde (5/16 hasta) RV diyastol sonu çapında artış ve %13'ünde (2/16 hasta) LV işlev bozukluğu saptanmıştır (91). Literatürde kardiyak MRG ile saptanan RV işlev bozukluğu ile ilgili fazla çalışma olmadığı için yeni çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda kardiyak MRG ile ölçülen LV EF değerlerinin PW-DDG tekniği ile septum bazal segmentte ölçülen Sm, Em ve Am değerleri ile orta derecede korelasyon gösterdiği saptandı.

Aynı zamanda septum orta segmentte ölçülen T2* değerleri ile PW-DDG ile ölçülen Sm ve Em değerleri arasında da korelasyonlar saptandı.

Talasemi hastaları Aessopos ve diğ.'nin ağır demir birikimi olarak kabul ettiği sınıra göre T2*≤15 msn olan (Grup I) ve T2*>15 msn olan hastaların oluşturduğu grup (Grup II) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılarak, PW-DDG ile ölçülen Sm, Em ve Am değerleri karşılaştırıldığında, ağır demir birikimi olan grupta septum ve LVPW bazal ve orta segmentlerde Sm değerleri, septum orta, LVPW bazal ve orta segmentlerde Em değerleri, LVPW bazal segmentte Am değerleri, demir birikimi az olan veya olmayan gruba göre daha düşük saptandı. Benzer şekilde, Vogel ve diğ.'nin kalp yetmezliği bulguları olmayan 52 talasemi hastasını DDG ile değerlendirdiği çalışmada, T2*<20 msn olan talasemili hastalarda LV serbest duvar ve septumdaki miyokardiyal hızlarda %76 (29/38 hasta) oranında farklılık saptanırken, T2*>20 msn olan talasemili hastalarda bu oran %36 (5/14 hasta) saptanmıştır (80).

Çalışmamızda MRG ile ölçülen LV EF değerleri ve T2* değerlerinin PW-DDG ile ölçülen miyokardiyal hızlarla korelasyon göstermesi PW-DDG

tekniki ile yapılan ölçümlerin kardiyak MRG ölçümlerine benzer olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara göre sol ventrikül sistolik işlevleri azaldıkça (LV EF), PW-DDG ile ölçülen miyokardiyal hızların da azaldığı saptanmıştır.

β -Talasemi majörlü hastalarda septum orta segment hızı $S_m \leq 5.6$ cm/sn ölçüldüğünde, PW-DDG testinin ağır demir birikimini belirlemede sensitivitesi %63, spesifitesi %83; septum orta segment hızı $E_m \leq 12.1$ cm/sn ölçüldüğünde sensitivitesi %75, spesifitesi %75 saptandı. ***Ağır demir birikimini saptamada kardiyak MRG T2* ölçümü tekniği ile PW-DDG tekniği arasında fark olmadığı görüldü.***

Bu nedenle, β -TM'li hastalarda, miyokardiyal işlevlerin değerlendirilmesinde, her merkezde bulunmayan ve daha pahalı olan kardiyak MRG incelemesi yerine, daha yaygın bulunan, daha ucuz ve uygulanması daha kolay olan, sistolik ve diyastolik anormalliklerin erken dönemde duyarlı olarak saptanmasını sağlayan PW-DDG tekniğinin kullanılmasını öneriyoruz.

β -Talasemi majörlü hastalarda, PW-DDG testi ile septum orta segment S_m değeri ≤ 5.6 cm/sn ölçüldüğünde ve/veya septum orta segment E_m değeri ≤ 12.1 cm/sn ölçüldüğünde, hastaların ağır demir birikimi olasılığı yönünden kardiyak MRG ile değerlendirilmesini öneriyoruz.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamıza katılan β -Talasemi majörlü hastaların yaş ortalaması 17.7 ± 5.9 yıl (5.5-31), sağlıklı bireylerin 16.8 ± 5.7 yıl (7-32) idi. Hastaların transfüzyon alma süreleri 16.5 ± 5.8 yıl (5-29) idi. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksleri) benzerdi.
2. β -Talasemi majörlü hastalarda M-mod ekokardiyografi ile ölçülen kalp hızı, LV diyastol ve sistol sonu çapları, LA çapları, LA/aort çapı oranları, sağlıklı bireylere göre daha yüksek, LVPW ve septum duvar kalınlıkları sağlıklı bireylerle benzer bulundu. Bu sonuçlar anemiye ikincil gelişen Frank-Starling mekanizmasına bağlı olan değişiklikler olarak yorumlandı. M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LV EF sağlıklı bireylere göre daha düşük saptandı.
3. β -Talasemi majörlü hastalarda PW Doppler ile ölçülen mitral E değerleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek ve IVRT daha kısa saptandı. Mitral A, mitral E/A oranı, AT ve DT değerleri benzer saptandı. Bu bulgular gerçek bir restriktif fizyolojinin sonuçları olmak yerine, artmış önyüke bağlı olan hiperdinamik yanıtta ikincil değişiklikler olarak yorumlandı.
4. β -Talasemi majörlü hastalarda PW-DDG tekniği ile septum apikal, LVPW orta ve apikal segmentlerde ölçülen miyokardiyal sistolik hız (Sm), septum bazal segmentte ölçülen miyokardiyal erken diyastolik hız (Em) değerleri ve septum bazal, orta, apikal segmentler ve LVPW orta segmentte ölçülenatriyal hız (Am) değerleri sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu. Bölgesel olarak sistolik ve diyastolik miyokardiyal hızların azalmasının miyokardiyal demir birikimine bağlı olduğu düşünüldü.
5. β -Talasemi majörlü hastalarda serum ferritin ve plazma BNP düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptandı. Serum ferritin düzeyleri ile kardiyak MRG ile ölçülen miyokardiyal demir birikimini gösteren T2* değerleri arasında korelasyon saptanmadı.
6. Sağlıklı bireyler ve hastalar birlikte değerlendirildiğinde plazma BNP düzeyleri ile PW-DDG ile septum bazal segmentte ölçülen Em değerleri

arasında ters oranda anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre miyokardiyal hızlar ne kadar düşük ise (demir birikimi ne kadar fazla ise) plazma BNP düzeylerinin o kadar yüksek olduğu bulundu. Talasemili hastalarda plazma BNP düzeyleri ile M-mod ekokardiyografi ve kardiyak MRG ile ölçülen LV EF değerleri ve T2* değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Talasemili hastalarda plazma BNP düzeylerinin, miyokardiyal demir birikiminin derecesini belirlemekten çok, demir birikiminin yarattığı ventriküler sistolik veya diyastolik işlev bozukluğunun varlığını saptamada anlamlı olduğu düşünüldü.

7. β -Talasemi majörlü hastaların %88'ine (29/33) kardiyak MRG incelemesi yapıldı. Ortalama T2* değeri 12.3 ± 7.8 msn (4-31.3) olarak ölçüldü. Hastaların %89'unda (25/28) T2* değeri ≤ 20 msn ölçülerek, demir birikimi saptandı. Hastaların %57'sinde (16/28) T2* ≤ 15 msn ölçülerek ağır demir birikimi saptandı.
8. Talasemi majörlü hastaların transfüzyon alma süreleri ile T2* değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı.
9. β -Talasemi majörlü hastalarda T2* değerleri ile PW-DDG tekniği ile septum orta segmentte ölçülen Sm ve Em değerleri arasında korelasyon saptanırken, T2* değerleri ile Am değerleri arasında korelasyon saptanmadı.
10. Kardiyak MRG ile ölçülen LV EF değerlerinin PW-DDG tekniği ile septum bazal segmentte ölçülen Sm, Em ve Am değerleri ile orta derecede korelasyon gösterdiği saptandı.
11. Ağır demir birikimi olan hastalarda (T2* ≤ 15 msn) septum ve LVPW bazal ve orta segmentlerde Sm değerleri, septum orta, LVPW bazal ve orta segmentlerde Em değerleri, LVPW bazal segmentte Am değerleri, demir birikimi az olan veya olmayan hastalara (T2* > 15 msn) göre daha düşük saptandı.
12. β -Talasemi majörlü hastalarda septum orta segment Sm ≤ 5.6 cm/sn ölçüldüğünde, PW-DDG testinin **ağır demir birikimini belirlemede** sensitivitesi %63, spesifitesi %83; septum orta segment Em ≤ 12.1 cm/sn ölçüldüğünde sensitivitesi %75, spesifitesi %75 saptandı. **Ağır demir**

birikimini belirlemede kardiyak MRG ile T2* ölçümü tekniği ile PW-DDG tekniği arasında fark olmadığı görüldü.

13. Talasemi majör hastalığında kardiyomiyopati bulgularının erken dönemde saptanması ve etkin demir şelasyon tedavisi ile geridönüşümlü olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda M-mod ekokardiyografi ile normal LV sistolik işlevleri olan β -TM hastalarında PW-DDG tekniği ile erken dönemde sistolik ve diyastolik bölgesel işlev bozuklukları saptandı. β -Talasemi majörlü hastalarda PW-DDG tekniği ile erken dönemde kardiyomiyopati bulgularının saptanması, şelasyon tedavisinin daha etkin verilebilmesine ve kardiyomiyopati bulgularının düzelmesine olanak tanıyabileceği düşünüldü.
14. Çalışmamızda, β -TM'li hastalarda PW-DDG tekniği ile ölçülen miyokardiyal sistolik ve diyastolik hızlar ve kardiyak MRG ile ölçülen LV EF ve T2* değerleri arasında korelasyonlar saptanması nedeniyle, bu hastalarda demir birikiminin yarattığı sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunu daha erken saptamak, şelasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek ve izlem için daha pahalı olan ve her merkezde bulunmayan kardiyak MRG tekniği yerine PW-DDG tekniği ile ekokardiyografik değerlendirme yapılması önerildi.
15. β -Talasemi majörlü hastalarda, PW-DDG testi ile septum orta segment Sm değeri ≤ 5.6 cm/sn ölçüldüğünde ve/veya septum orta segment Em değeri ≤ 12.1 cm/sn ölçüldüğünde hastaların ***ağır demir birikimi olasılığı*** yönünden kardiyak MRG ile değerlendirilmesi önerildi.

KAYNAKLAR

1. Oh, J.K., Seward, J.B., Tajik, A.J. Assessment of Diastolic Function. "The Echo Manual"(Ed. Jae K. Oh, Hames B. Seward, A. Jamil Tajik)'da. Lippincott Williams and Wilkins Press, Philadelphia, s. 45-57, 1999.
2. Kitabatake, A., Inoue, M., Asao, M., Tanouchi, J., Masuyama, T., Abe, H. ve diğ erleri. (1982). Transmitral blood flow reflecting diastolic behaviour of the left ventricle in health and disease-a study by pulsed Doppler technique. *Japanese Circulation Journal*,46,92-102.
3. Appleton, C.P., Hatle, L.K., Popp, R.L. (1988). Relation of transmitral velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Journal Of American College Of Cardiology*,12,426-440.
4. Nishimura, R.A., Abel, M.D., Hatle, L.K., Tajik, A.J. (1989). Assessment of diastolic function of the heart: Background and current application of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clinic Proceedings*,64,181-204.
5. Oh, J.K., Appleton, C.P., Hatle, L.K., Nishimura, R.A., Seward, J.B., Tajik, A.J. (1997). The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,10,246-270.
6. Holmgren, S.M., Golberg, S.J., Donnerstein, R.L. (1991). Influence of age, body size and heart rate on left ventricular diastolic indexes in young subjects. *The American Journal Of Cardiology*,68,1245-1247.
7. Alehan, F., Ozkutlu, S., Alehan, D. (1996). Effects of respiration on left ventricular diastolic function in healthy children. *European Heart Journal*,17,453-456.
8. Feigenbaum H. (1977). Principles of echocardiography. *American Journal Of Medicine*,62(6),805-812.
9. Isaaz, K., Thompson, A., Ethevenot, G., Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. (1989). Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of

- the left ventricular posterior wall. *The American Journal Of Cardiology*,64,66-75.
- 10.Sutherland, G.R., Stewart, M.J., Groundstroen, K.W.E., Moran, C.M., Fleming, A., Guell-Peris, F.J., ve diğeri. (1994). Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial fuction. *Journal Of American Society Of Echocardiography*, 7,441-458.
 - 11.Rychik, J., Tian, Z.Y. (1996). Quantitative assessment of myocardial tissue Doppler velocities in normal children with Doppler tissue imaging. *The American Journal Of Cardiology*,77,1254-1257.
 - 12.Weidemann, F., Eyskens, B., Sutherland, G.R. (2002). New ultrasound methods to quantify regional myocardial function in children with heart disease. *Pediatric Cardiology*, 23, 292-306.
 - 13.Isaaz, K. (2002). Tissue Doppler Imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Current Opinion in Cardiology*,17,431-442.
 - 14.McDicken, W.N., Sutherland, G.R., Moran, C.M., Gordon, L.N. (1992). Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound In Medicine&Biology*,18,651-654.
 - 15.Waggoner, A.D., Bierig, S.M. (2001). Tissue Doppler Imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,14,1143-1152.
 - 16.Trambaiolo, P., Tonti, G., Salustri, A., Fedele, F., Sutherland, G. (2001). New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,14,85-96.
 - 17.Fedele, F., Trambaiolo, P., Magi, G., De Castro, S. Cacciotti, L. (1998). New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of art. *The American Journal Of Cardiology*,81 (Suppl),49G-57G.
 - 18.Nagueh, S.F., Middleton, K.J., Kopelen, H.A., Zoghbi, W.A., Quinones, M.A. (1997). Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for

- evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal Of American College Of Cardiology*,30,1527-33.
19. Yalcin, F., Kaftan, A., Muderrisoglu, H. Korkmaz, M.E., Flachskampf, F., Garcia, M. ve diğeri. (2002). Is Doppler tissue velocity during early ventricular filling preload independent? *Heart*,87,336-339.
20. Galiuto, L., Ignone, G., DeMari, A.N. (1998). Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *The American Journal Of Cardiology*,81,609-614.
21. Mori, K., Nakagawa, R., Nii, M., Edagawa, T., Takehara, Y., Inoue, M. ve diğeri. (2004). Pulsed wave Doppler tissue echocardiographic assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period. *Heart*, 90,175-180.
22. Eidem, B.W., McMahon, C.J., Cohen, R.R., Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin J.P. ve diğeri. (2004). Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,17,212-221.
23. Mehta, A.K., Holliday, C., Hayduk, L., Wiersma, L., Richards, N., Younoszai, A. ve diğeri. (2004). Comparison of myocardial function in children with body mass indexes ≥ 25 versus those < 25 kg/m². *The American Journal Of Cardiology*,93,1567-1569.
24. Gomez, C.A., Ludomirsky, A., Ensing, G.J., Rocchini, A.P. (2005) Effect of acute changes in load on left ventricular diastolic function during device closure of atrial septal defects. *The American Journal Of Cardiology*,95,686-688.
25. McMahon, C.J., Nagueh, S.F., Pignatelli, R.H., Denfield, S.W., Dreyer, W.J., Price, J.F. ve diğeri. (2004). Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*,109,1756-1762.
26. McMahon, C.J., Nagueh, S.F., Eapen, R.S., Dreyer, W.J., Finkelshteyn, I., Cao, X. ve diğeri. (2004). Echocardiographic parameters of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart*,90,908-915.

27. Harada, K., Toyono, M., Yamamoto, F. (2004). Assessment of right ventricular function during exercise with quantitative Doppler tissue imaging late after repair of tetralogy of Fallot. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,17,863-869.
28. Vogel, M., Derrick, G., White, P.A., Cullen, S., Aichner, H., Deanfield, J. ve diğçerleri. (2004) Systemic ventricular function in patients with transposition of great arteries after atrial repair: a tissue Doppler and conductance catheter study. *Journal Of American College Of Cardiology*,43,100-106.
29. Toyono, M., Harada, K., Tamura, M., Yamamoto, F., Takada, G. (2004). Myocardial acceleration during isovolemic contraction as a new index of right ventricular function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,17,332-337.
30. Solarz, D.E., Witt, S.A., Glascock, B.J., Jones, F.D., Khoury, P.R., Kimball, T.R. (2004). Right ventricular strain rate and strain analysis in patients with repaired tetralogy of Fallot: possible interventricular septal compensation. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,17,338-344.
31. Hughes, M.L., Shekerdemian, L.S., Brizard, C.P., Penny, D.J. (2004). Improved early ventricular performance with a right ventricle to pulmonary artery conduit in stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome: evidence from strain Doppler echocardiography. *Heart*, 90,191-194.
32. Tham, E.B., Silverman, N.H. (2004). Measurement of the Tei index: a comparison of M-mode and pulsed Doppler methods. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,17,1259-1265.
33. Cappellini, N., Cohen, A., Eleftheriou A, Piga A, Porter J. Genetic Basis and Pathophysiology. "Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia" (Ed. N Cappellini, A Cohen, A Eleftheriou, A Piga, J Porter)'da. Thalassaemia International Federation (TIF) Press, s. 3-5, 2000.
34. Walker, J.M. (2002). The heart in thalassaemia. *European Heart Journal*, 23(2),102-105.

35. Shah, A. (2004). Thalassemia Syndromes. *Indian Journal Of Medicine*,58,445-449.
36. Brittenham, G.M., Griffith, P.M., Nienhuis, A.W., McLaren, C.E., Young, N.S. (1994). Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *New England Journal Of Medicine*,331(9),567-573.
37. Gabutti, V., Piga, A. (1996). Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematologica*,95(1),26-36.
38. Olivieri, N.F., Brittenham, G.M., Matsui, D., Berkovitch, M., Blendis, L.M. (1995). Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *New England Journal Of Medicine*,332(14),918-922.
39. Zurlo, M.G., De Stefano, P., Borgna-Pignatti, C., Di Palma, A., Piga, A. (1989). Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*,2(8653),27-30.
40. Bartfay, W.J., Dawood, F., Wen, W.H., Lehotay, D.C., Hou, D. (1989). Cardiac function and cytotoxic aldehyde production in a murine model of chronic iron-overload. *Cardiovascular Research*,43(4),892-900.
41. Bartfay, W.J., Bartfay, E. (2000). Iron-overload cardiomyopathy: evidence for a free radical-mediated mechanism of injury and dysfunction in a murine model. *Biological Research For Nursing*,2(1),49-59.
42. Rahko, P.S., Salerni, R, Uretsky, B.F. (1986). Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *Journal Of American College Of Cardiology*,8(2),436-440.
43. Freeman, A.P., Giles, R.W., Berdoukas, V.A., Talley, P.A., Murray, I.P. (1989). Sustained normalization of cardiac function by chelation therapy in thalassaemia major. *Clinical And Laboratory Haematology*,11(4),299-307.
44. Di Gregorio, F., Leonardi, C., Sciuto, C., Cannella, A., Pizzarelli, G. (1998). Intensive intravenous chelation in thalassemic patients with iron overload. *Minerva Pediatrics*, 50(3),81-85.

45. Kremastinos, D.T., Tiniakos, G., Theodorakis, G.N., Katritsis, D.G., Toutouzas, P.K. (1995). Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation*,91(1),66-71.
46. Henry, W.L., Nienhuis, A.W., Wiener, M., Miller, D.R., Canale, V.C. (1978) Echocardiographic abnormalities in patients with transfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. *American Journal Of Medicine*,64(4),547-555.
47. Nienhuis, A.W., Griffith P, Strawczynski H, Henry W, Borer J. Evaluation of cardiac function in patients with thalassemia major. (1980). *Annals Of The New York Academy Of Sciences*,344,384-396.
48. Spirito, P., Lupi, G., Melevendi, C., Vecchio, C. (1990). Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation*,82(1),88-94.
49. Kremastinos, D.T., Tsiapras, D.P., Tsetsos, G.A., Rentoukas, E.I., Vretou, H.P. (1993). Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. *Circulation*,88(3),1127-1135.
50. Kremastinos, D.T., Tsetsos, G.A., Tsiapras, D.P., Karavolias, G.K., Ladis, V.A. (2001). Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *American Journal Of Medicine*,111(5),349-54.
51. Suarez, W.A., Synder, S.A., Berman, B.B., Brittenham, G.M, Patel, C.R. (1998). Preclinical cardiac dysfunction in transfusion-dependent children and young adults detected with low-dose dobutamine stress echocardiography. *Journal Of American Society Of Echocardiography*,11(10),948-956.
52. Sau, F., Lai, M.E., Seguro, C., Onnis, E., Figus, A. (1989). Echocardiographic study at rest and during effort in adult asymptomatic thalassemic patients. *Cardiology*,34(3),221-227.
53. Wasserman, A.J., Richardson, D.W., Baird, C.L., Wyso, E.M. (1962). Cardiac hemochromatosis simulating constrictive pericarditis. *American Journal Of Medicine*,32,316-323.

54. Nody, A.C., Bruno, M.S., DePasquale, N.P., Beinstock, P.A. (1975). Fulminating idiopathic hemochromatosis presenting as constrictive pericarditis. *Annals Of Internal Medicine*,83(3),373-374.
55. Karvounis, H.I., Zaglavara, T.A., Parharidis, G.E., Nouskas, I.G., Hassapopoulou, E.P., Gemitzis, K.D. ve diğeri. (2001). Angiotensin-converting enzyme inhibitor improves left ventricular systolic and diastolic function in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *American Heart Journal*,141(2),281.
56. Favilli, S., De Simone, L., Mori, F., Pollini, I., Cecchi, F., Zuppiroli, A., ve diğeri. (1993). The cardiac changes in thalassemia major: their assessment by Doppler echocardiography. *Giornale Italiano di Cardiologia*,23(12),1195-1200.
57. Chrysohoou, C., Panagiotakos, D.B., Barbetseas, Y., Brilli, S., Lambrou, S., Karagiorga, M. ve diğeri. (2004). Echocardiographic and electrocardiographic prognostic factors of heart failure in young patients with beta-thalassemia major: a 10-year (1995-2004) follow-up. *International Journal Of Hematology*,80(4),336-340.
58. Aessopos, A., Farmakis, D., Hatziliami, A., Fragodimitri, C., Karabatsos, F., Joussef, J., ve diğeri. (2004). Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *European Journal Of Haematology*,73(5),359-366.
59. Kremastinos, D., Rentoukas, E.I., Mavrogeni, S. Kyriakides ZS, Politis C, Toutouzas P. (1993). Left ventricular filling pattern in β -thalassemia major-a Doppler echocardiographic study. *European Heart Journal*,14,351-357.
60. Hou, J.W., Wu, M.H., Lin, K.H., Lue, H.C. (1994). Prognostic significance of left ventricular diastolic indexes in beta-thalassemia major. *Archives Of Pediatrics and Adolescent Medicine*,,148(8):862-866.
61. Yaprak, I., Aksit, S., Oztürk, C., Bakiler, A.R., Dorak, C., Türker, M. ve ark. (1998). Left ventricular diastolic abnormalities in children with beta-thalassemia major: a Doppler echocardiographic study. *Turkish Journal Of Pediatrics*,40(2):201-209.

62. Aessopos, A., Stamatelos, G., Skoumas, V., Vassilopoulos, G., Mantzourani, M. (1995). Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest*, 107(1), 50-53.
63. Du, Z.D., Roguin, N., Milgram, E., Saab, K., Koren, A. (1997). Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *American Heart Journal*, 134(3), 532-537.
64. Atichartakarn, V., Likittanasombat, K., Chuncharunee, S., Chandanamattha, P., Worapongpaiboon, S., Angchaisuksiri, P. ve diğeri. (2003). Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *International Journal Of Hematology*, 78(2):139-145.
65. Hahalis, G., Manolis, A.S., Apostolopoulos, D., Alexopoulos, D., Vagenakis, A.G., Zoumbos, N.C.. (2002). Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *European Heart Journal*, 23(2), 147-156.
66. Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, Alexopoulos, D., Sitafidis, G., Kourakli, A. ve diğeri (2001). Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *American Heart Journal*, 141(3), 428-434.
67. Wu, K.H., Chang, J.S., Su, B.H., Peng, C.T. (2004). Tricuspid regurgitation in patients with beta-thalassemia major. *Annals Of Hematology*, 83(12), 779-783.
68. Farmakis, D., Deftereos, S., Giakoumis, A., Polymeropoulos, E., Aessopos, A. Rupture of chordae tendineae in patients with beta-thalassemia. *European Journal Of Haematology*, 2004, 72(4), 296-298.
69. Grisaru, D., Goldfarb, A.W., Gotsman, M.S., Rachmilewitz, E.A., Hasin, Y. (1986). Deferoxamine improves left ventricular function in beta-thalassemia. *Archives Of Internal Medicine*, 146(12), 2344-2349.
70. Ayyub M, Ali W, Anwar M., Waqar, A., Khan, M.N., Ijaz, A. ve diğeri. (2005). Efficacy and adverse effects of oral iron chelator deferiprone (1, 1,2- dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one) in patients with beta thalassaemia

- major in Pakistan. (2005). *Journal Of Ayub Medical College Abbottabad*, 17(4),12-15.
- 71.El-Beshlawy, A., Ragab, L., Fattah, A.A., Ibrahim, I.Y., Hamdy, M., Makhoulouf, A. ve diğeri. (2004). Improvement of cardiac function in thalassemia major treated with L-carnitine. *Acta Haematologica*, 111(3):143-148.
- 72.Oki, T., Tabata, T., Yamada, H., Wakatsuki, T., Shinohara, H., Nishikado, A, ve diğeri. (1997). Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *American Journal Of Cardiology*,79,921-928.
73. Takeichi, Y., Nagata, K., Izawa, H., (1997). Dynamic exercise induced changes in diastolic properties of the regional myocardium in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Heart Vessels*,12:138-141.
74. Sutherland, G.R., Hatle, L. (2000). Pulsed Doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function? *European Journal Of Echocardiography*,1,81-83.
- 75.Iarussi, D., Salvo, G.D., Pergola, V., Coppolino, P., Tedesco, M.A., Ratti, G. ve diğeri. (2003). Pulsed Doppler tissue imaging and myocardial function in thalassemia major. *Heart Vessels*, 18,1-6.
- 76.Pattynama, P.M., De Roos, A., Van der Wall, E.E., Van Voorthuisen, A.E. (1994). Evaluation of cardiac function by magnetic resonance imaging. *American Heart Journal*,128,595-607.
- 77.Mavrogeni, S.I., Gotsis, E.D., Markussis, V., Tsekos, N., Politis, C. (1998). T2 relaxation time study of iron overload in β -thalassemia. *MAGMA*, 6,7-12.
- 78.Anderson, L.J., Holden, S., Davis, B. Prescott, E., Charrier, C.C., Bunce, N.H. ve diğeri (2001). Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal*,22,2171-2179.
- 79.Pepe, A., Positano, V., Santarelli, M., Sorrentino, F. (2006). Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the

- heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging*, 23(5),662-668.
80. Vogel, M., Anderson, L.J., Holden, S., Deanfield, J.E., Pennell, D.J., Walker, J.M. (2003). Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial iron dysfunction related to myocardial iron overload. *European Heart Journal*,24,113-119.
81. Barosi, G., Arbustine, E., Gavazi, A., Grasso, M., Pucci, A. (1989). Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on ironoverloaded patients. *European Journal Of Haematology*,42,382-388.
82. Westwood, M.A., Wonke, B., Maceira, A.M., Prescott, E., Walker, J.M., Porter J.B. ve diğerleri. (2005). Left ventricular diastolic function compared with T2* cardiovascular magnetic resonance for early detection of myocardial iron overload in thalassemia major. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging*, 22(2),229-233.
83. Metivier, F., Marchais, S.J., Guerin, A.P., Pannier, B., London, G.M. (2000). Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*,15 Suppl 3,14-18.
84. Chrysohoou, C., Greenberg, M., Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., Ladis, V., Barbetseas, J. ve diğerleri. (2006). Diastolic function in young patients with beta-thalassemia major: an echocardiographic study. *Echocardiography*, 23(1),38-44.
85. Tanner, M.A., Galanello, R., Dessi, C., Westwood, M.A., Smith, G.C., Nair, S.V. ve diğerleri. (2006). Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *Journal Of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 8(3),543-547.
86. Wood, J.C., Tyszka, M., Carson, S., Nelson, M., Coates, T. (2003). Myocardial iron loading in transfusion dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood*,103,1934-1936.
87. Aessopos, A., Giakoumis, A., Fragodimitri, C., Karabatsos, F., Hatziliami, A., Yousef, J. ve diğerleri. (2007). Correlation of echocardiography parameters with cardiac magnetic resonance imaging in-transfusion

- dependent thalassaemia major. *European Journal Of Haematology* 78(1),58-65.
88. Sahn, D.J., De Maria, A., Kisslo, J., Weyman, A. (1978). The committee on M-mod standardization of The American Society of Echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*,58,1072-1083.
89. Devereux, R.B., Alonso, D.R., Lutas, E.M., Gottlieb, G.J., Campo, E., Sachs, I. ve diğerleri. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American Journal Of Cardiology*;57(6):450-458.
90. Bosi, G., Crepaz, R., Gamberini, M.R., Fortini, M., Scarcia, S., Bonsante, E. ve diğerleri. (2003). Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart*, 89(7),762-766.
91. Finazzo, M., Midiri, M., D'Angelo, P., Gallo, C., Sparacia, G.V., Carcione, A. ve diğerleri. (1998). The heart of the patient with beta thalassemia major. Study with magnetic resonance. *La Radiologia Medica*, 96(5),462-465.
92. Kapusta, L., Thijssen, J.M., Cuypers, M.H., Peer, P.G., Daniels, O. (2000) Assessment of myocardial velocities in healthy children using tissue Doppler imaging. *Ultrasound In Medicine&Biology*, 26(2),229-237.
93. Swaminathan, S., Ferrer, P.L., Wolff, G.S., Gomez-Marin, O., Rusconi, P.G. (2003). Usefulness of tissue Doppler echocardiography for evaluating ventricular function in children without heart disease. *The American Journal Of Cardiology*. 91(5),570-574.
94. Yasuoka, K., Harada, K., Orino, T., Takada G. (1999). Right ventricular diastolic filling assessed by conventional doppler and tissue Doppler imaging in normal children. *The Tohoku Journal Of Experimental Medicine*,189(4),283-294.

95. Harada, K., Orino, T., Yasuoka, K., Tamura, M., Takada, G. (2000). Tissue Doppler imaging of left and right ventricles in normal children. *The Tohoku Journal Of Experimental Medicine*, 191, 21-29.
96. Ayabakan, C., Ozkutlu, S. (2004). Left ventricular myocardial velocities in healthy children: quantitative assessment by tissue Doppler echocardiography and relation to the characteristics of filling of the left ventricle. *Cardiology In The Young*, 14(2), 156-163.
97. Fitchett, D.H., Coltart, D.J., Littler, W.A., Leyland, M.J., Trueman, T., Gozzard, D.I. ve diğeri. (1980). Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: a catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovascular Research*, 14, 719-724.
98. Weatherall, D.J. (2000). Single gene disorders or complex traits: lessons from the thalassaemias and other monogenic diseases. *British Medical Journal*, 4, 321(7269);, 117-1120.
99. Weatherall, D.J. (2001). Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nature Reviews. Genetics*, 2(4), 245-55.
100. Hamdy, A.M. (2007). Use of strain and tissue velocity imaging for early detection of regional myocardial dysfunction in patients with beta thalassemia. *European Journal of Echocardiography*, 8(2), 102-109.
101. Wandt, B. (2000). Long-axis contraction of the ventricles: a modern approach but described already by Leonardo da Vinci. *Journal of American Society of Echocardiography*, 13, 699-706.
102. Garcia, M.J., Rogriguez, L., Ares, M., Griffin, B.P., Klein, A.L., Stewart, W.J. ve diğeri. (1996) Myocardial wall velocity assesment by pulsed Doppler tissue imaging: charasteristic findings in normal subjects. *American Heart Journal*, 132, 648-656.
103. Weatherall, D.J. (2005). Keynote address: The challenge of thalassemia for the developing countries. *Annals of the New York Acaemy of Sciences*, 1054, 11-17.