

86535

T.C
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**BETA TALASEMİ MAJOR OLGULARININ
MİYOKARD FONKSİYONLARININ
DOPPLER DOKU GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

T 86535

MEHMET ACAR
Tbp.Yzb.

ANKARA-1999

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOĞUMANTASYON MERKEZİ**

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 11.12.1998 gün ve 0530-939-98 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Talasemi major daha bebeklik döneminde klinik bulgular oluşturan ve ömür boyu düzenli aralıklarla kan transfüzyonu gerektiren bir hematolojik bozukluktur. Eğer hastalara kan transfüzyonu yapılmaz ise hastalar ilk beş yıl içinde hayatlarını kaybetmektedirler. Yapılan bu kan transfüzyonları sonucunda kalp, karaciğer ve dalak gibi çeşitli organlarda demir birikimi olmaktadır. Bu hastalarda kalp yetersizliği ve disritmiler en sık ölüm nedenleridir.

Çalışmamızda miyokarda biriken demirin oluşturabileceği hasarın erken dönemde yeni bir tanı yöntemi olan doppler doku görüntüleme yöntemiyle saptanması amaçlanmıştır.

Bu araştırmayı bana tez konusu olarak veren, çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük emeği geçen, asistanı olmaktan büyük gurur ve bahtiyarlık duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız ve Hocam Sayın Prof.Tbp.Tuğg. Erdal GÖKÇAY'a, tez çalışmaları ve uzmanlık eğitimi boyunca değerli katkılarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof Dr. Okan ÖZCAN'a, uzmanlık eğitimim esnasında değerli katkılarını esirgemeyen ve asistanları olmaktan gurur duyduğum hocalarım Sayın Doç.Dr. Engin KAÇAR'a , Sayın Doç.Dr. Faruk ALPAY'a, tez danışmanı olarak tezin çalışma ve yazım aşamasında kıymetli katkılarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr. M.Koray LENK'e, Sayın Doç.Dr. Rıdvan AKIN'a, tez çalışmaları ve yazımı esnasında yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Vedat OKUTAN'a, Uzm.Dr. Ayhan KILIÇ'a, klinik Yardımcı Doçentleri Dr.Emin KÜREKÇİ'ye, Dr.Bülent ÜNAY'a, Uzm.Dr. Erol KISMET'e, Uzm.Dr. Ümit SARICI'ya istatistiklerin yapılmasında yardımcı olan Dr.Selim KILIÇ'a, tez çalışmalarına yapmış oldukları katkılarından dolayı başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Şükrü CİN olmak üzere Pediyatrik Hematoloji doktorlarına ve Pediyatrik Kardiyoloji öğretim üyelerine, başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm klinik personeline, beni yetiştiren ve uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan anneme, babama, sevgili eşime ve oğluma, yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma en içten minnet duygularımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Mehmet ACAR

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
A.İNSAN HEMOGLOBİNİNİN YAPISI.....	3
B.DAĞILIM VE SIKLIK.....	4
C.PATOFİZYOLOJİ.....	4
D.DEMİR METABOLİZMASI.....	6
E.DEMİR TOKSİSİTESİNİN MEKANİZMASI.....	6
F.DEMİR YÜKÜNÜN ÖLÇÜLMESİ.....	8
G.KLİNİK BULGULAR.....	9
1.ALFA TALASEMİLER.....	9
2.BETA TALASEMİLER.....	10
TALASEMİ MİNİMA.....	10
HETEROZİGOT BETA TALASEMİ.....	11
TALASEMİ İNTERMEDİA.....	11
HOMOZİGOT BETA TALASEMİ.....	11
H.LABORATUVAR BULGULARI.....	12
I.BETA TALASEMİ MAJORDA KOMPLİKASYONLAR.....	13
İ.TEDAVİ.....	16
J.ULTRASONOGRAFİ.....	20
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
IV.BULGULAR.....	32
V.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
VI.ÖZET.....	39
VII.İNGİLİZCE ÖZET.....	40
VIII.KAYNAKLAR.....	41

GİRİŞ

Talasemiler hemoglobin polipeptid zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinde azalma ya da hiç yapılmaması sonucunda ortaya çıkan heterojen bozukluklardır. Eksik olan zincire göre alfa yada beta talasemi olarak adlandırılırlar. Defektif genin tek veya her iki eş kromozomda olma durumuna göre homozigot veya heterozigot olarak tanımlanırlar (33,35).

Talasemi major'lü (T.major) hastalarda yaşamın altıncı ayından sonra ömür boyu süren periyodik kan transfüzyonları gerekir. Eğer transfüzyon yapılmaz ise hastalar erken yaşta kaybedilirler. Ancak hastaların pek çoğunda gerek yapılan kan transfüzyonlarına, gerekse gastrointestinal sistemden artmış demir emilimine bağlı olarak oluşan kronik ve aşırı demir birikimi nedeniyle çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları gelişmektedir (33,35). Bu hastalarda aşırı eritrosit yıkımı ve yapımı söz konusudur. Bu nedenle barsaklardan demir emilimi artmıştır ve yapılan kan transfüzyonları sonucunda sekonder hemokromatozis oluşmaktadır. Kalp, karaciğer, pankreas gibi organlarda demir birikimi sonucunda pek çok komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (1,56).

T. major'lü hastalarda ölüm nedenlerinin başında kalp tutulumu gelmektedir. Demir özellikle ventrikül serbest duvarları, interventriküler septum, papiller kaslar ve endokardiyumdaki ipliksi hücrelerde birikmektedir. Bunun sonucunda da kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği, değişik disritmiler ve perikardit ortaya çıkmaktadır (7,9).

T. major'lü hastaların kalp fonksiyonları ekokardiyografi ile değerlendirilebilmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda M-mode, iki boyutlu (2-D: two dimensional) ve

doppler ekokardiyografi kullanılmıştır. Bu çalışmalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiş, özellikle geç dönemlerde ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sol ventrikül diyastolik doluş zamanında uzama saptanmıştır. Ancak kullanılan bu yöntemlerin bir takım yetersizlikleri vardır (14,30,37).

M-mode eko ile sadece ses dalgalarının 90° açıyla gidebileceği miyokard alanı değerlendirilebildiğinden bu çalışmalar miyokardın büyük bir bölümü için uygun değildir.

2-D boyutlu eko ile görüntü yorumları kişisel olup özellikle duvar hareket anomalileri ile ilgili sonuçların değerlendirilmesi uygulayıcının deneyimiyle ilgilidir. “Blood pool spectral” veya “renkli doppler” gibi diğer ultrasonografi teknikleri global ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verirler fakat bölgesel fonksiyonun değerlendirilmesinde bir rolleri yoktur (36,37). Transmitral olarak Pulsed Wave Doppler (PW Doppler) ekokardiyografi ile örneklenen diyastolik fonksiyonlar ise yine indirekt olarak ventrikül miyokardı hakkında bilgi vermektedir.

Doppler tissue imaging (DTI) yöntemi ise M-mode, 2-D ve transmitral PW Doppler ekokardiyografiden farklı olarak miyokarddan kaynaklanan çok yüksek amplitdl fakat düşük velositeli sinyalleri saptayan ve bizzat dokunun kendisinin görüntülenmesini sağlayan bir tekniktir.

Bu alışma kronik kan transfüzyonu alan T.major’l hastalarda miyokard fonksiyonlarını DTI tekniği ile değerlendirmek ve oluşan kardiyak tutulumu erken dönemde belirleyecek kriterleri saptamak amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Talasemiler hemoglobinin globulin zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinin azalması ya da hiç yapılmaması sonucunda ortaya çıkan hipokrom mikrositer anemiyle karakterize bir hastalık grubudur. Otozomal resesif geçiş gösterirler. İlk kez 1925 yılında Thomas Cooley tarafından derin anemi, belirgin hepatosplenomegali, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri olan İtalyan ve Yunan kökenli dört çocukta tanımlanmıştır (12,33,35).

A. İNSAN HEMOGLOBİNİNİN YAPISI

Embriyoda Hb Gower1, Hb Gower2 ve Hb Portland bulunur. Embriyonun büyüyerek fetal hayata geçtiği dönemde en fazla bulunan hemoglobin, HbF'tir. Ayrıca HbA ve HbA2 sentezide bu dönemde başlar. Normal erişkin hemoglobini iki çift globulin zincirinden oluşur. Hemoglobin 64 400 atom ağırlığında olan bir tetramerdir. İki çift polipeptid zinciri vardır ve her bir zincire tetraprotoporfirin-IX dan oluşan bir hem grubu kovalent olarak bağlanmıştır. Eritroblastlar altı değişik polipeptid zinciri sentezleyebilirler. Bunlar alfa, beta, gama, delta, epsilon ve zeta'dır (11).

Sağlıklı bir erişkinde HbA %96, HbA2 %2.5 ve HbF %1 oranlarında bulunurlar. Erişkin hemoglobini olan HbA'nın yapısında 2 alfa ve 2 beta zinciri bulunmaktadır. Diğer globulin zincirleri embriyonel ve fetal yaşamda görülen hemoglobinlerin yapısında bulunmaktadırlar. Alfa talasemi de alfa globulin, beta talasemi de beta globulin sentezinde azalma ya da hiç yapılmama söz konusudur. HbA2'nin yapısında 2 alfa ve 2 delta zinciri, HbF' in yapısında 2 alfa ve 2 gama zinciri bulunmaktadır (11, 33,35,43).

B. DAĞILIM ve SIKLIK

Talasemiler dünya yüzeyindeki en yaygın genetik bozukluklardır. Alfa talasemiler özellikle Çin, Malezya, Güneydoğu Asya ve Afrika'da sık görülür. Beta talasemiler Akdeniz ve Afrika kökenli toplumlarda sık görülür (35). Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünde (150 milyon) β -Talasemi geni bulunmaktadır (33).

Ülkemizde bu konuda yapılmış pek çok çalışma vardır. Buna göre β -Talasemi taşıyıcılık insidansı Türkiye genelinde %2 olmakla birlikte %0.6-%10.7 arasında yöresel farklılık bildirilmektedir (4,21). 1958 yılında Aksoy ve arkadaşları tarafından 240 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada β -Talasemi sıklığı %0.4 oranında bulunmuştur (2).

Arcasoy ve arkadaşları tarafından 1970'li yılların başından itibaren yapılan bir taramada bu oran %2.1 olarak bulunmuştur (5). Patıroğlu ve Ünal tarafından yapılan başka bir çalışmada Kayseri bölgesinden gelen 910 sağlıklı donörde β -Talasemi taşıyıcılık oranı %0.87 olarak bulunmuştur (42). Bölgesel yönden bakıldığında en düşük oran Erzurum bölgesinde saptanırken en yüksek oran %10.2 ile Batı Trakya Türkleri'nde bulunmuştur (4).

Son yıllarda gelişen tarama ve prenatal tanı yöntemleri sayesinde hasta çocuk insidansı önemli ölçüde azalmıştır.

C. PATOFİZYOLOJİ

Bir veya daha fazla polipeptid zincirindeki selektif eksiklik hemoglobin sentezinde azalma ile birlikte alfa veya beta zincir üretimi arasında dengesizlik oluşturur. Hemoglobin sentezindeki azalma hipokromi ve eritrositozdan sorumludur. Tamamlayıcı globulin zinciri yokluğunda sentez hızı normal olan zincirler agregatlar ya da inklüzyonlar oluştururlar. Bu

inklüzyonlar hücre membranlarını zedeler, esnekliğini azaltır ve eritrositlerin mononükleer fagositik sistem tarafından fagosit edilmesine neden olur. Bu şekilde olgun eritrositler erken parçalanmaya uğrarken, eritroblastlarda içlerindeki inklüzyonlar nedeni ile daha kemik iliği içindeyken parçalanırlar (45).

β -Talasemi'de alfa globulin zincir yapımı normal olup beta globulin zinciri yapılamadığından alfa globulin zincirinde rölatif bir artma görülür. Alfa zincirlerinin fazlası eritrositler için toksiktir ve dimer şeklinde hücre içinde birikir (47).

Hasara uğrayan eritrositlerin dalaktan geçişleri esnasında değişik şekilli eritrositler ortaya çıkar. İşte bu inklüzyonlu ve şekil bozukluğu olan hücreler retiküloendoteliyal sistemde erkenden parçalanırlar. Bunun sonucunda yaşam süreleri kısalmır ve hemolitik anemi oluşur (35).

İnklüzyonlu normoblastların kemik iliğinde erken harabiyete uğramaları sonucunda inefektif bir eritropoez oluşur. Bunun sonucunda eritroid aktivite dahada artar. İnaktif eritropoez nedeni ile periferik retikülositoz gözlenir. Kemik iliği aşırı eritroid aktivite nedeni ile genişler, karaciğer ve dalakta hücre yapımı görülür. Artmış eritrosit yıkımı ve myeloid metaplazi nedeniyle de splenomegali gözlenir. Bu hastalarda görülen hipokromi, mikrositoz ve anizositoz hemoglobin sentezindeki azalmaya bağlıyken, polikromazi ve poikilositoz hemolitik anemiye bağlıdır. İnaktif eritropoez nedeniyle de periferik yaymada normoblastlar görülür (21,22).

Anemi nedeni ile bu hastalara ömür boyu periyodik kan transfüzyonları yapılır. Bu

transfüzyonlar ve barsaktan artmış demir emilimi hemosiderozise ve buna ikincil gelişen organ hasarlarına yol açar.

D. DEMİR METABOLİZMASI

Demir tüm canlı hücreler için esansiyel bir elementtir. Aynı zamanda birçok metabolik yolun elemanıdır. Demir canlı dokularda serbest katyon olarak bulunmaz. Çeşitli proteinlerin içinde veya onlara bağlı olarak yer alır. Normal bir erişkinde ortalama 4 gram demir bulunur. Bunun % 60-65'i hemoglobinde, %10'u myoglobinde, %5'i Hem içeren enzimler (katalaz, sitokromlar), demir-sülfür kompleksli mitokondriyal enzimler ve demire bağlı enzimlerde (prolil ve lizil hidroksilaz, ribonükleotid redüktaz) bulunur. Kalan %20-25'i ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanır. Az miktarda demir plazmada transferrine bağlı olarak dolaşır (27).

Demir dengesi normalde demir absorpsiyonu tarafından düzenlenir. Demir depoları ve demir emilimi arasında ters orantı vardır. Depo demiri azalınca demir emilimi artar, demir birikiminin arttığı durumlarda da absorpsiyon azalır. Demir kaybı da barsak mukoza hücrelerinin deskuamasyonu, cilt, idrar ve safra yoluyla olmaktadır (6,27).

Demir emilimi jejunum üst kısımları ve duodenumda olur. Demir aktif transport ile emilir. Kanda transferrine bağlı olarak taşınır (6,27).

E.DEMİR TOKSİSİTESİNİN MEKANİZMASI

Transfüzyon sonucunda eritrositlerden ortaya çıkan demir vücutta kolayca dağılıma uğrar. Ancak anemisi olan talasemili hastalarda gastrointestinal demir emiliminde belirgin artış vardır.

Çoğu modern transfüzyon protokolü demir absorpsiyonunu anlamlı olarak azaltır. Ancak transfüze edilen eritrositlerin artmış demir yükü retikuloendoteliyal sistemde depolanır. Retikuloendoteliyal hücreler demiri doğrudan transferrine bırakırlar. Demir organizmada biriktiğinde dokular demirin ferritin veya hemosiderin gibi nontoksik formda depolanması için apoferritin üretimini hızlandırırlar.

Apoferritin üretimi serum ferritin düzeyi ölçülerek takip edilebilir. Multipl transfüzyon alan hastalarda ve transfüzyona ihtiyaç göstermeyen talasemi hastalarında serum ferritin düzeyleri total vücut demir depolarıyla oldukça yakın ilişkilidir. Belirgin demir yükü olduğunda serum ferritin düzeyleri karaciğer demir konsantrasyonları ile zayıf korelasyon içindedirler (35).

Serumda bulunan transferrin sürekli olarak 10-20 mol/l demiri bağlı olarak tutar. Transferrin hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne ulaştığında transferrine bağlı olan protein ve demir reseptör aracılı endositoz yolu ile labil demir havuzu içine transfer olur. Sitozoldeki demir kullanan protein ve enzimler bu havuzdan demiri alırlar. Geri kalan demir apoferritine depolanmak üzere verilir. Ferritin molekülleri biriktiğinde daha küçük fakat daha ağır demirle konsantre hemosiderin granüllerine ayrılırlar (35).

Teorik olarak bu depo formları hareketsizdir ve herhangi bir patolojik olay oluşturmaz. Fakat demirin depolanma süresi boyunca birikirler. Bununla birlikte biriken bu hemosiderin granülleri lizozomlardan hücreler için toksik olan hidrolitik enzimlerin salınımına neden olurlar. Transfüzyon ve gastrointestinal absorpsiyon sonucunda transferrin %90 veya daha fazla oranda demir ile satüre olur (35).

Hücre hasarı muhtemelen membran komponentlerinin hasarına yol açan demire bağlı kataliz sonucunda oluşmaktadır. İn vitro olarak serbest demir lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Hepatosit mikrozomları ve mitokondri membranlarının peroksidasyonları, parenteral veya oral demir verilerek demir yükü oluşturulan ratlarda in vivo olarak gösterilmiştir. Bu durum talasemili hastaların dalaklarında da gösterilmiştir. Hemosiderin ve hidrolitik enzimlerin lizozomlardan sızmaları doku kültürü çalışmalarında gösterilmiştir (35).

Diğer bir teoride serbest radikaller ile ilgilidir. Potent bir antioksidan olan vitamin E demir birikimi olan talasemili hastaların serumlarında ve eritrositlerinde azalmış olarak bulunmuştur. Vitamin E düzeyleri ve serum total antioksidan aktivitesi demir birikiminin derecesi ile ters orantılıdır. Multipl transfüzyon alan hastalardaki serum ferritin düzeyleri ile istirahat halindeki nötrofillerde süperoksit üretimi arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (35).

Başka bir görüşe göre de demirin gastrointestinal veya parenteral yolla alınması da önemlidir. Ratlarda yapılan çalışmalarda oral yoldan demir yüklenmesinin parenteral olana göre daha fazla hepatosit hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Herediter hemakromatozis ve transfüzyona ihtiyaç göstermeyen talasemi intermedialı hastalarda gastrointestinal absorpsiyon sonucunda oluşan parankim hasarı bu görüşü desteklemektedir (35).

F.DEMİR YÜKÜNÜN ÖLÇÜLMESİ

Talasemik hastaların yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi yapılmayan hastalarda 140 ml/kg eritrosit süspansiyonudur. Bu miktar splenektomi yapılan hastalarda 165 ml/kg'dır. Bu miktarlar sırası ile 160-180 ml/kg/yıl veya 0.44-0.49 mg/kg/gün demire karşı

gelmektedir (44). İnsanda aşırı demir yükü çeşitli yollarla saptanabilir. Bunlar transfüze edilen kan miktarı, transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeyleridir (8). Aşırı demir yükü olan hastalarda serum askorbik asit düzeyleri genellikle düşüktür. Bunun da ferritin sentez ve salınımında azalmaya neden olabileceği söylenmektedir (10). Ancak aktif karaciğer hastalığı olan kişilerde yüksek ferritin düzeyleri olabilmektedir (13). Doku demiri atomik absorpsiyon spektrofotometre yöntemiyle değerlendirilebilir.

G. KLİNİK BULGULAR

Talasemi sendromları bir veya daha fazla globulin polipeptid zincirinin sentezinin azalmasından kaynaklanırlar. Eksik olan zincire göre isimlendirilirler. Örneğin; alfa zinciri yoksa alfa talasemi, beta zinciri yoksa beta talasemi gibi.

Alfa talasemiler genellikle bir veya daha fazla globulin geninin delesyonu sonucunda oluşurlar. Beta talasemiler gen delesyonu sonucunda oluşabileceği gibi genellikle DNA'nın okunmasında bir anormallik sonucunda oluşurlar. Eğer hiç beta globulin sentezi yoksa β^0 -Talasemi, eğer azalmış miktarda beta globulin sentezi varsa β^+ -Talasemi'den bahsedilir (33).

1. ALFA TALASEMİLER: Alfa talasemiler Güneydoğu Asya'da sık görülürler. Hastalığın şiddeti delesyona uğrayan alfa globulin genlerinin sayısına bağlıdır. Eğer tek gen delesyonu var ise sessiz taşıyıcıdan bahsedilir. Klinik ve hematolojik olarak normaldir. Alfa talasemi sendromları Tablo-I de özetlenmiştir (33).

Tablo-I: Alfa Talasemi Sendromları

	Globulin Geni Delesyon Sayısı	Doğumda Hb Barts Yüzdesi	Klinik Bulgu
Sesiz Taşıyıcı	1	0-6	Yok
Alfa Talasemi Trait	2	2-10	Mikrositoz, bazen hafif anemi
Hemoglobin H Hastalığı	3	19-27	Kr. hemolitik anemi
Homozigot Alfa Talasemi	4	>75	Hidrops fetalis

2. BETA TALASEMİLER: Beta talasemiler de alfa talasemiler gibi mRNA ve yapısal normal globulin sentezinin azalmasına neden olan mutasyonlar sonucunda meydana gelir. İki major beta talasemi tipi vardır. Rezidüel beta zincir sentezinin olduğu β^+ tip ve hiç beta zincir sentezinin olmadığı β^0 tip. β^+ bireylerde kemik iliğindeki normoblastlarda ve retikülositlerde beta globulin mRNA miktarı 3-10 kat azalmıştır. Homozigot β^0 - talasemili hastalarda beta globulin sentezi yoktur. Hastaların yaklaşık yarısında retikülositlerde ve eritrosit prekürsörlerinde beta globin mRNA azalmış veya yoktur.

Moleküler düzeyde beta globin instabilitesi için dört farklı mekanizma mevcuttur. Bunlar tek baz değişmesi, sağlam kodon delesyonu, prematür terminasyon ve globulin sentezindeki mutasyonlardır (33).

TALASEMİ MİNİMA: Beta zincir sentezindeki bozukluğu ifade eder. Aile çalışmaları dışında saptanamaz. MCV ve MCH değerleri normal veya hafif azalmıştır ve hemoglobin paterni normaldir (33).

HETEROZİGOT BETA TALASEMİ (Beta talasemi trait veya minör): Eritrosit morfolojisinde belirgin anormallikler olan fakat genellikle normal veya hafif anemi ile seyreden asemptomatik bir hastalıktır. Beta globulin zincir sentezindeki genetik anormalliklerin sayısı talasemi minörün klinik yansımasını belirler. Tanı tesadüfen veya derin anemisi olan bir hastanın ailesinin araştırılması sonucunda ortaya çıkar. Bu hastaların yaşam süreleri normaldir. Tanı tam kan sayımı, eritrosit indisleri, periferik yayma, eritrosit içindeki inklüzyon cisimcikleri , HbA2 ve HbF tayini ile konabilir (33).

Hemoglobin elektroforezinde; β -Talasemi trait durumunda HbA2 artmıştır ve genellikle %3.5-7 arasında değişir. HbF %2-5 oranında bulunur. Eş zamanlı bulunan demir eksikliği anemisinin HbA2 düzeylerini baskılayabileceği unutulmamalıdır (29).

TALASEMİ İNTERMEDIA: Şiddetli T.major ile T.minör arasında değişen çok çeşitli genotip yapıda olabilen bir anemi tipidir. Bu hastalarda araya giren hastalıklar hariç kronik anemi kan transfüzyonu gerektirmez. Çocukluk çağında büyüme ve gelişme nispeten az etkilenmiştir, puberte normal zamanında olur ve fertilitate korunmuştur. Buna rağmen solukluk, intermittan sarılık, splenomegali ve fasiyal kemik değişiklikleri gözlenebilir. İleri dönemlerde patolojik kırıklar, kolelitiazis ve torasik kitle görülebilir. Bu hastalardaki başlıca ölüm nedeni miyokardiyal hemosiderozistir. Demir birikimi gastrointestinal sistemden aşırı demir emilimi nedeniyledir. Bu hastalarda hemoglobin düzeyi genellikle 6-9 gr/dl düzeyindedir ve düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç göstermezler (33).

HOMOZİGOT BETA TALASEMİ (β -Talasemi major): Bu hastalarda klinik bulgular gama zincir sentezinde azalmanın başlayıp beta zincir sentezinin yapılmaya başladığı

dönemde başlar. Aşırı miktarda alfa zincir birikimi söz konusudur. Yenidoğan infant klinik olarak normal görünümündedir. Doğumdan sonraki 6-12 ay içinde solukluk, irritabilite, anoreksi, ateş ve abdomende genişleme görülür. Hastalarda kısa boy, göreceli olarak büyük bir baş ve karın şişliği gelişir. Maksiller hiperplazi, burun kökü çöküklüğü ve üst dişlerin öne fırlaması gibi kraniyofasiyal değişiklikler talasemik yüzü oluşturur. Hastalarda hafif bir sarılık ile birlikte karaciğer, dalak ve kalp büyüklüğü bulunabilir. Hastalar düzenli olarak 20-30 günde bir periyodik olarak ömür boyu kan transfüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Tedavi edilmeyen hastalar ilk 5 yıl içinde şiddetli anemi ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilirler (33).

H. LABORATUVAR BULGULARI

En önemli bulgu mikrositer anemidir. İlk transfüzyondan önce hemoglobin konsantrasyonu 2.5-6.5 mg/dl arasında değişebilir. Hipokrom ve mikrositer bir anemi söz konusudur (MCV: 48-72 fl, MCHC: 23-32 gr/dl). Anizositoz belirgindir ve hücrelerin çapları 3-15µm arasında değişir. Çok sayıda hedef hücre ve belirgin bazofilik noktalanma mevcuttur. Retikülosit sayısı genellikle %5-15 arasındadır. Hastalarda trombosit sayısı normal bulunurken, lökositöz gözlenir (33).

Ozmotik fragilite belirgin şekilde azalmıştır. Kemik iliği belirgin şekilde hiperselülerdir ve normoblastik hiperplazi bulunur. Gaucher hücrelerine benzeyen makrofajlar bulunabilir (33).

Artmış indirekt bilirubin ve hemolizin diğer biyokimyasal bulguları bulunabilir. İdrarda ürobilinojen artmıştır. Aminoasitlerin idrarla atılımı artmıştır. Serum demiri artmış, serum transferrini satüredir ve transferrine bağlanmayan demir fraksiyonu artmıştır (33,35).

β -Talasemi majorda transfüzyon öncesinde HbF %60'ın üzerindedir. Homozigot β -talasemili hastaların %10'unda HbA saptanmayabilir. HbA2 düzeyi değişkendir (29).

I. BETA TALASEMİ MAJORDA KOMPLİKASYONLAR

1-İSKELET DEĞİŞİKLİKLERİ: Bu hastalardaki iskelet değişiklikleri kemik iliği kavitesinin genişlemesi ve kemik korteksinin incelmesine bağlı olarak gelişmektedir. En erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarp, metatars ve falankslarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü oluşur. En belirgin değişiklikler kafa ve yüz kemiklerinde oluşur. Maksiller hipertrofi, dental deformite, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi kaba yüz görünümünü oluşturur (33).

Uzun kemiklerde medullanın genişlemesi ve korteksin incelmesine bağlı patolojik kırıklar oluşabilir. Vertebralarda kompresyon kırıkları görülebilir (33).

2-BÜYÜME ve GELİŞME: Erken çocukluk çağındaki büyüme geriliği şiddetli anemi sonucunda oluşur. Bu durum agresif kan transfüzyonları ile önlenabilir. Büyüme yetersizliği, büyüme hormonu cevabına yetersizlikten ziyade düşük somatomedin aktivitesi nedeniyledir. Somatomedinler karaciğerde sentezlendiğinden hemosiderozis bundan sorumlu olabilir. Pubertede gecikme gözlenir. Seksüel gelişim geriliği hipotalamohipofizer fonsiyon bozukluğu nedeniyledir. ACTH, PTH, tiroksin ve glukagon düzeyleri azalmıştır. İnsülin rezistansı ve insülin sentezinde azalmaya bağlı diabet görülebilir (33).

3-HEPATOBLİYER HASTALIK: Erken dönemde karaciğer büyümesi ekstramedüller hematopoeze bağlıdır. Kupfer hücreleri ve hepatositlerde demir birikimine bağlı bulgular oluşur. Hepatit-B enfeksiyonu karaciğer hasarını arttırabilir. Hastalarda safra taşı ve nadiren koagülopati görülebilir (33).

4-KARDİYOPULMONER KOMPLİKASYONLAR: T.major'lü hastaların çoğunluğu demir birikimine bağlı kardiyak komplikasyonlar nedeni ile ölürlür. Birinci dekadından sonra hastalarda göğüs ağrısı, krepitasyon ve perikardiyal efüzyon ile karakterize steril perikardit görülebilir (15). Miyokardiyal hemosiderozis ölüme yol açan asıl nedendir. Konjestif kalp yetersizliği ve disritmiler altı yaş gibi erken dönemde görülebilirlerse de genellikle ikinci dekadın ortalarında ortaya çıkarlar (15). Ekokardiyografi ve radyonüklid sineanjiografi belirgin hastalık gelişmeden önce miyokardiyal disfonksiyonun saptanmasında yardımcı olur (53).

1971 yılında transfüzyona bağlı hemosideroz ve idiyopatik hemokromatozisli olguların otopsilerinde kardiyak demir birikimi değerlendirilmiştir (9). Kronik anemi tedavisi için 100 ünitenden fazla kan alan ve kan kaybı olmayan 16 hastada belirgin şekilde kalpte demir birikimi saptanmıştır. Diğer dokularda anlamlı şekilde demir birikimi olmadıkça kardiyak hemosideroz bulguları saptanmamıştır. Makroskopik olarak demir birikimi olan hastalarda, yaşadıkları dönemde de kardiyak problemler gözlenmiştir. Mikroskopik muayenede demirin ilk önce ventriküler miyokardda ve daha sonra ileti sisteminde biriktiği saptanmıştır. İntrakaviter endomiyokardiyal biyopsi bu hastalarda kardiyak demir birikimini değerlendirmek için uygun bir yöntem değildir. Bu hastalardaki gros değişiklikler, atriyal ve ventriküler kavitelerdeki dilatasyon ile kas tabakasındaki kalınlaşma olup, kalbin ağırlığında

normalin iki-üç katı artış saptanmıştır. Supraventriküler aritmiler atriyal miyokarddaki demir birikimi ile ilgilidir. Bu çalışmalarda kardiyak anormalliklerin derecesi miyofibrillerde biriken demir miktarı ve etkilenen miyofibril sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Hirshko ve arkadaşları kültürdeki miyokardiyal hücrelerin ortamda fizyolojik veya farmakolojik şelatör yoksa demiri topladıklarını göstermişlerdir. Bunlar demirle dolarken peroksidasyon ürünleri ortaya çıkmakta, kontraktilite ve ritm bozulmaktadır. Bu in vitro model klinik bilgilerden gelişen teoriler ile uyum içerisindedir (35).

Uygun şelasyon tedavisi uygulanmıyor ise;

100 ünitenin altında kan transfüzyonu alan hastalar klinik olarak asemptomatiklerdir. Ekokardiyografide sol ventrikül duvar kalınlığında hafif kalınlaşma saptanır. Radyonüklid sineanjiogram ve EKG normaldir (35).

100-400 ünite arasında kan transfüzyonu alan hastalarda klinik bulgu olmayabilir veya hafif yorgunluk belirtileri vardır. Ekokardiyografide sol ventrikül duvar kalınlığında artma, sol ventrikül dilatasyonu saptanabilir. Ejeksiyon fraksiyonu normaldir. Radyonüklid sineanjiografi istirahatte normal iken egzersiz ile ejeksiyon fraksiyonunda azalma saptanabilir. 24 saatlik EKG izleminde atriyal ve ventriküler erken atımlar görülebilir (35).

400 üniteden fazla kan transfüzyonu alan hastalarda çarpıntı ve konjestif kalp yetersizliği bulguları saptanır. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır. Radyonüklid sineanjiografide istirahat esnasında normal veya azalmış ejeksiyon fraksiyonu, egzersiz esnasında azalmış ejeksiyon fraksiyonu saptanır. 24 saatlik EKG izleminde atriyal ve ventriküler erken atımlar saptanır (35).

Akciğerlerin bozukluğu demir depolanmasına ve aşırı büyümüş dalak tarafından diyafragmanın itilmesine bağlıdır (19). Solunum fonksiyon testlerinde küçük hava yollarında tıkanma ve hiperinflasyon ya da restriktif tipte anormallik gözlenir (23).

KARDİYAK FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ: Kardiyak fonksiyon ekokardiyografi, radyonüklid sineanjiyografi ve kardiyak ritmin 24 saatlik izlemi ile değerlendirilebilir. Genelde ekokardiyografi kardiyak anatomideki değişiklikleri ortaya koyar. Ancak klinik olarak kardiyomiyopati oluşuncaya kadar belirgin kardiyak disfonksiyon saptanamaz. Radyonüklid sineanjiyografi egzersiz esnasında dinamik kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesini sağlar ve klinik hastalıktan önce fonksiyondaki değişiklikleri gösterebilir (18,28). Borow ve arkadaşları ekokardiyografi esnasında sistolik iş yükünü arttırmak için metoksamin kullanmışlar ve subklinik hastalığı değerlendirmek için bir indeks geliştirmişlerdir. Kardiyak demir miktarı ve kardiyak fonksiyon arasındaki ilişkileri belirlemek ve intrakardiyak demiri saptamak için işaretli nükleer manyetik rezonans taramaları yapılmıştır (35).

Demir birikimi olan hastalardaki kardiyak ritmin 24 saatlik kaydında 12 yaş üstündeki hastaların çoğunda belirgin bozukluklar saptanmıştır. Beirman ve arkadaşları, Boston Çocuk Hastanesi'nde 57 çocukta yapılan bir çalışmada hastaların %75'inden fazlasında erken atımlardan ventriküler taşikardiye kadar uzanan anormallikler saptamışlardır (35).

İ. TEDAVİ

T.major'lü hastaların primer tedavileri dört ana başlık altında incelenebilir. Bunlar

transfüzyon tedavisi, splenektomi, demir şelasyon tedavisi ve kemik iliği transplantasyonudur.

TRANSFÜZYON TEDAVİSİ: Hemoglobin düzeyi 7 g/dl nin altına düştüğünde kan transfüzyonlarına başlanmalıdır. Transfüzyon tedavisinin amacı kanın hemoglobin içeriğini ve oksijen taşıma kapasitesini artırıp doku hipoksisini azaltmaktır. Bu, demirin barsaktan aşırı emilmesini de azaltır (35). Hemoglobin 10 g/dl nin üstünde olacak şekilde kan transfüzyonu uygulanmasıyla endojen eritropoez tama yakın oranda baskılanmaktadır. Bu şekilde kemik deformitelerinin neden olduğu karakteristik yüz görünümü ve diğer patolojilere yol açan kemik gelişmesi önlenmekte ve normal büyüme sağlanmaktadır (17,21,25). Ayrıca düzenli kan transfüzyonları ile konjestif splenomegali ve enfeksiyonlardan korunulduğu gibi kardiyak rezerv de korunur.

Son yıllarda hastalara özel tekniklerle hazırlanan genç eritrositler (neositler) verilmeye başlanmıştır. Bu şekilde eritrositlerin daha uzun süre dolaşımda kalmaları sağlanarak transfüzyon sıklığı azaltılmış, böylece demir birikimi önlenmeye çalışılmıştır (21).

Kan transfüzyonları vücutta aşırı demir birikiminden başka, febril reaksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, viral enfeksiyonların bulaşması, minör kan grubu antijenlerine karşı alloimmunizasyon gibi pek çok istenmeyen etkiye de neden olmaktadır (21).

SPLENEKTOMİ: Uygun transfüzyon programlarıyla splenomegali gelişimi gecikebilir. Buna rağmen çoğu çocukta yaklaşık yedi yaş civarında transfüze edilen hücrelerin progressif splenik sekestrasyonu görülür (54). Progressif splenomegali kan volümünü genişletir, eritrosit ömrünü kısaltır, transfüzyon gereksinimini ve demir yükünü artırır. Bazen trombositopeni ve lökopeni de oluşabilir (33).

Splenektomi için başlıca endikasyon artmış kan transfüzyonu gereksinimidir. Hastaların yıllık transfüzyon ihtiyacı 200 ml/kg/yıl'ı geçtiği zaman splenektomi önerilmektedir. Splenektomi transfüzyon ihtiyacını 180 ml/kg/yıl'a indirmektedir (21). Splenektomi beş yaşından önce yapılmamalı, splenektomi öncesinde pnömokok, H.influenza tip b ve meningokoklara karşı aşılama uygulanmalıdır (21).

ŞELASYON TEDAVİSİ: T.majör'lü çoğu hasta aşırı demir birikimi sonucunda oluşan komplikasyonlar nedeni ile kaybedilirler. Total vücut demiri 40 gramı aştığında organ bozuklukları başlar ve 60 gramın üzerinde intraktabl kalp yetersizliği gelişir (33).

Şelasyon için en sık kullanılan, en etkili ajan deferoksamindir. Hayatın ilk yılında düzenli kan transfüzyonu yapılan T.majör'lü hastalarda klinik olarak anlamlı miktarlardaki demirin mobilizasyonu ilk 5-10 yıla kadar günlük intramüsküler deferoksamın injeksiyonu ile başarılamayabilir. Bununla birlikte hayatın ilk dekadında başlayan kronik şelasyon tedavisi hepatik demir yükünü azaltır, hepatik fibrozisin ilerlemesini geriletir ve büyümenin devamını kolaylaştırır. Ancak kardiyak ve endokrin komplikasyonlar üzerinde çok az etkisi vardır. Devamlı intravenöz veya subkutan infüzyon ile büyük miktarlarda demir idrar ile atılır (33,35). Deferoksamın yavaş subkutan infüzyon ile verildiğinde aşırı demir birikimi olan hastalar yılda 10 gram demiri mobilize edebilir.

Son görüşler demir birikiminin tedavisinden ziyade demir birikimini önlemeye yöneliktir. Buna göre ilk 10-20 transfüzyondan sonra veya ferritin 1000 ng/ml'ye ulaştığında deferoksamın başlanır. Bu kriterlere genellikle üç yaş civarında ulaşılır (33).

Üç yaşından önce deferoksamin lineer büyümeyi etkileyebileceğinden 20-30 mg/kg/gün dozunda verilmelidir. Üç yaşından sonra 40-50 mg/kg/gün dozunda verilir. 50-60 mg/kg/gün'ün üzerinde olduğunda görsel ve işitsel nörotoksisite söz konusudur (40,48).

Askorbik asit total demir ekskresyonunu artırır. Günlük 200-500 mg askorbik asit verilmesiyle deferoksamin alan hastaların net demir ekskresyonu iki kat artar. Bununla birlikte askorbik asit doku demir toksisitesini artırır. Klinik bulgu olmamasına rağmen seri ekokardiyografik çalışmalarda ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve kalp dilatasyonu askorbik asit uygulanmasından sonra görülmüştür (33).

Son zamanlarda yeni bir ajan olarak Deferiprone üzerinde çalışmalar devam etmektedir (39).

KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU: Allojenik kemik iliği transplantasyonu HLA uyumlu akrabalar arasında yapılmaktadır (32,55). Talasemide ilk kez 1982 yılında kemik iliği transplantasyonu başarıyla uygulanmıştır (50). Göbek kordonu kanı, verici kök hücrelerinin kaynağı olarak başarıyla kullanılmaktadır (24).

YENİ YAKLAŞIMLAR: Gama globulin sentezini arttıran ilaçların talasemik hastalarda eritropoezi olumlu şekilde etkilediği görülmüştür. Bu ilaçlar 5-Azasitidin hidroksiüre, sitarabin, vinblastin ve eritropoietindir. Ancak bu ilaçlar yan etkilerinin fazla olması ve terapötik etkilerinin kısa olması nedeni ile kullanım alanı bulamamıştır (31,41).

GEN TEDAVİSİ: Hasta kişilere normal fonksiyonların kopya edildiği genlerin verilmesi esasına dayanır. İlk önce hastadan alınan kemik iliği örneğinin bir retroviral vektör

ile kültürü yapılır. Enfekte kemik iliği hastaya verilir. Hemopoetik hücre genomu yapısına katılan rekombinan virus genomu içindeki globin geni hemopoetik hücre tarafından sentezlenir. Ancak bu hastalarda gen nakli yapılmış olan hücrelerin globin geni sentezi normalin %1'i kadardır (21).

J. ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi vücut yapılarını tanısal amaçla inceleyen bir yöntemdir. Vücuda kısa ultrason dalgaları gönderilerek doku yüzeylerine çarpan ve saçılan yansımaların uygun şekilde işlenmesi ile iki boyutlu bir görüntü kesiti oluşturulur. Bu işlem statik veya dinamik (real time) olabilir. Real time aygıtlar saniyede birçok görüntü oluşturarak incelenen kesmin hareketlerini inceleme olanağı sağlar (51).

FİZİK PRENSİPLERİ

Ses, cisimlerin titreşimi sonucunda meydana gelir. Elektromanyetik dalgaların tersine ortamda longitudinal dalgalar şeklinde yayılır. Sesin saniyedeki titreşim sayısına “frekans” denir. Frekans ne kadar yüksek ise ses o kadar tizdir. Sesin frekans ölçüsü Hertz’dir ($1\text{Hz}=1$ titreşim/sn). Kulak belirli frekanstaki sesleri işitebilir. Bu frekans yaklaşık 20-20 000 Hz arasındadır ($1000\text{Hz}=1\text{kiloHz}$, $1000\text{kHz}=1\text{megahertz}$). Bu değerlerin altındakilere “infrasonik”, üstündekilere “ultrasonik” frekanslar denir. Tıpta 1-15 MHz’lik ultrason sistemleri kullanılır (51).

Tüm ses dalgaları hızla titreşen cisimlerden ortaya çıkar. Ultrasonik radyasyonda frekans çok yüksektir. Bu kadar yüksek titreşimi elde etmek için piezzo elektrik olayından yararlanılır. 1880 yılında Curie’ler tarafından keşfedilen piezo-elektrik (basınç-elektrik) olayı

kuartz gibi bazı kristallerin mekanik ve elektrik enerjilerini birbirine çevirme esasına dayanır. Bu şekilde enerji çevirici maddelere transdüser denir. Tıpta güçlü piezo-elektrik özelliği nedeni ile kurşun-zikronat-titanat kristalleri kullanılır. Kristal üzerine uygulanan basınç elektrik enerjisine, elektrik ise kristalde genişleme ve daralma şeklinde mekanik enerjiye ve dolayısıyla sese çevrilir.

Ultrasonik radyasyonun yoğunluğu, maddeyi geçerken absorbsiyon, saçılma ve yansıma nedeni ile azalır. Absorbsiyon sesin frekansına, dokunun absorbsiyon katsayısına ve doku kalınlığına bağlıdır. Su çok düşük, kemik ise çok yüksek absorbsiyon katsayısına sahiptir. Yansıma ultrasonun tanıda kullanılmasını sağlayan özelliğidir. Ultrasonik radyasyon yolu üzerinde iki farklı yapıdaki maddeyi ayıran yüzey ile karşılaştığında bir bölümü yoluna devam ederken bir bölümü yansır. Yansıma maddenin akustik impedansı ile ilgilidir. Akustik impedans dokunun atom ve moleküllerinin ses dalgasının oluşturduğu harekete direncini gösterir. Yüzeylere dik olarak gelen ultrason, dik olarak yansiyarak transdusere döner. Ses demeti düz yüzeye eğik geldiğinde optikte olduğu gibi geliş açısına eşit bir açıda yansır.

Akustik impedansı farklı olan dokuları geçerken sesin yön değiştirmesine kırılma adı verilir. Distaldeki dokunun akustik impedansı düşük ise ses demeti dışa, yüksek ise içe doğru yer değiştirir. Sesin çarptığı yüzeyler düzgün değil ise saçılma meydana gelir. Organ ve dokuların yapısı heterojen olduğundan parankim görüntüsünde saçılmanın payı büyüktür.

Geometrik rezolüsyon kaydedilebilen iki yapı arasındaki en kısa mesafe olarak tanımlanır. Ultrasonun geometrik rezolüsyonu sesin dalga boyuna ve ses demetinin kalınlığına bağlıdır. Ultrasonun dalga boyu kısaldıkça yayıldığı aks boyunca rezolüsyon

(aksiyal rezolüsyon) artar. Rezolüsyonun artması görüntülerin çok detaylı olmasına neden olur. Buna karşılık dalga boyu kısaldıkça penetrasyonun düşmesi önemli bir özelliktir.

Ses demetinin kalınlığı ise sesin yayılım yönüne dikey düzlemlerdeki geometrik rezolüsyonu (lateral rezolüsyon) belirler. Ses demeti ne kadar darsa lateral rezolüsyon o kadar yüksek olacaktır.

Ultrasonik güç birimi Watt'dır. Bir Watt saniyede bir joule'lük bir enerji akımına eşittir. Ultrasonun intensitesi belirli bir alandan belirli bir sürede akan enerjidir. İntensitenin ölçü birimi $\text{Watt/cm}^2/\text{sn}$ 'dir. Radyodiagnostikte kullanılan ultrason aygıtlarının intensitesi 1-40 $\text{nWatt/cm}^2/\text{sn}$ 'dir (51).

İNCELEME YÖNTEMLERİ

Tanısal ultrasonografinin iki temel yöntemi vardır.

A-Vuruş-yankı (pulse-echo) veya sonar sistem

B-Dopler şifti yöntemi

VURUŞ-YANKI SİSTEMLERİ: Bu sistemde vücuda saniyede 500-3000 ultrason pulsu gönderilir. Bu sistemin uygulamada A-mode, B-mode ve M-mode olarak isimlendirilen üç yöntemi vardır. "A" amplitüd, "B" brightness (parlaklık), "M" de motion (hareket) sözcüklerinin baş harfleridir.

A-mode yönteminde incelenen bölgedeki farklı doku yüzeylerinden yansıyan ses bir grafik şeklinde kaydedilir. Yankıların amplitüdleri yankının şiddetini, yankılar arasındaki mesafe de yapıların vücut içerisindeki derinliklerini verir. Bu yöntemde veriler kantitatifdir.

İncelenen kesim görülmez.

B-mode yönteminde yankılar amplitüd olarak değil şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir. Bu yöntem diyagnostik radyolojide kullanılan ultrasonografik görüntünün temelidir.

M-mode yönteminde ise hareketli yapılardan yansıyan ekolar zaman/pozisyon grafiği şeklinde kaydedilirler. Başlıca kalbi incelemede kullanılır.

DOPPLER ŞİFT SİSTEMLERİ: Johann Christian Doppler isimli Avusturyalı bir fizikçi tarafından 1842 yılında tanımlanmış bir gözlemdir. Sabit frekansla ses veren hareketli bir kaynak yaklaştıkça daha tiz (artmış frekans), uzaklaştıkça daha pes (azalmış frekans) işitilir. Buna doppler kayması adı verilir. Bu etki damarda akan kanın hareketli şekilli elemanlarından yansıyan ultrasondaki frekans değişikliklerinde gözlenerek, kan akımının şiddeti ve yönü gibi özellikleri incelenebilir. Değişik uygulama şekilleri vardır.

CONTINUOUS WAVE DOPPLER (CW Doppler): Bu yöntemde organizmaya gönderilen ses devamlıdır. Probda sırt sırta yerleştirilmiş biri sesi gönderen diğeri alan iki transduser vardır. Bu yöntemle kan akımının hızı, yönü ve fizik özellikleri incelenebilir. Kan akımı ve fetal kalp hareketleri genellikle ses şeklinde izlenir.

PULSED DOPPLER (PW Doppler): CW doppler sisteminde incelenen damarın transdusere uzaklığı kontrol edilemez. Bu sistemde ise yüksek frekanslı ultrason pulsları gönderilerek seçilen derinlikteki bir damardaki akım selektif olarak incelenebilir ve akım bir grafik şeklinde yazdırılır.

İKİ BOYUTLU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME: Damardan gelen sinyallerin yerleri saptanarak damarın iki boyutlu bir görüntüsü elde edilir. Görüntünün rezolüsyonu yüksek değildir.

DUPLEKS SİSTEMİ: Bu sistemde incelenen damar real time B-Mode ile görüntülenir. Akımın incelendiği kesit damar üzerinde işaret edilir. Bu kesimdeki akım aynı görüntünün yanında pulse doppler grafiği şeklinde yazdırılır.

REAL-TİME RENKLİ DOPPLER GÖRÜNTÜLEME: Real-time B-Mode görüntüdeki kan akımı renkli olarak izlenebilir. Yönüne göre akım kırmızı veya mavi renklidir. Bu yöntemle intrakardiyak şantlar ve kapak darlıkları veya regürjitasyondaki akım real-time olarak gözlenebilir.

ULTRASONUN KALBE UYGULANMASI

Kalbin ultrasonografik olarak görüntülenmesi ekokardiyografi adını alır. Ekokardiyografide zaman-pozisyon (M-mode) ve iki boyutlu (B-mode) görüntüleme yöntemleri kullanılır. M-mode tekniğinde kalbin hareketleri grafik şeklinde yazdırılarak oda genişlikleri ve kapak hareketlerinin ölçümleri yapılabilir. B-mode şeklinde ise kalbin morfolojisi real-time olarak izlenebilir. Bölgesel miyokardiyal fonksiyonlar çok sayıda ultrason yöntemiyle değerlendirilebilir (51).

M-mode eko kardiyak siklus süresince kalınlaşma ve incelme oranlarını ölçtüğü gibi, duvar hareketlerini de değerlendirebilir. Fakat M-mode çalışmalar sadece 90° açıyla gidebildiği miyokard alanını değerlendirebilirler. Bu yüzden M-mode çalışmalar miyokardın

büyük bir bölümü için uygun değildir (36-37).

İki boyutlu görüntülemelerde görüntüler yukarıdaki parametreleri sağlayabilirler. Ancak görüntülerin yorumlanması subjektiftir ve özellikle duvar hareket anomalileri ile ilgili sonuçların kopyalanması gözlemcinin deneyimi ile yakından ilişkilidir.

Blood pool spectral veya renkli dopler gibi diğer ultrasonografi modaliteleri global ventriküler fonksiyon ile ilgili bilgi verebilirler fakat bölgesel fonksiyonun değerlendirilmesinde bir rolleri yoktur.

Bölgesel miyokard fonksiyonunu kantitatif olarak değerlendirebilecek ideal bir ultrasonografi tekniği aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır.

- 1-Miyokardiyal segmentlerin tümüne uygulanabilmelidir.
- 2-Duvar hareketini tam olarak kuantifiye edebilmelidir.
- 3-Türetilbilir olmalıdır.
- 4-Yüksek zamansal (± 5 ms) ve uzaysal (en kötü 1x1 mm) rezolüsyona sahip olmalıdır.
- 5-Fonksiyondaki klinik olarak anlamlı değişiklikleri ölçebilmelidir.
- 6-Açıya bağımlı olmamalıdır.
- 7-İntramural fonksiyonu değerlendirebilmelidir.
- 8-Real-time üç boyutlu formatta bilgi sağlayabilmelidir.

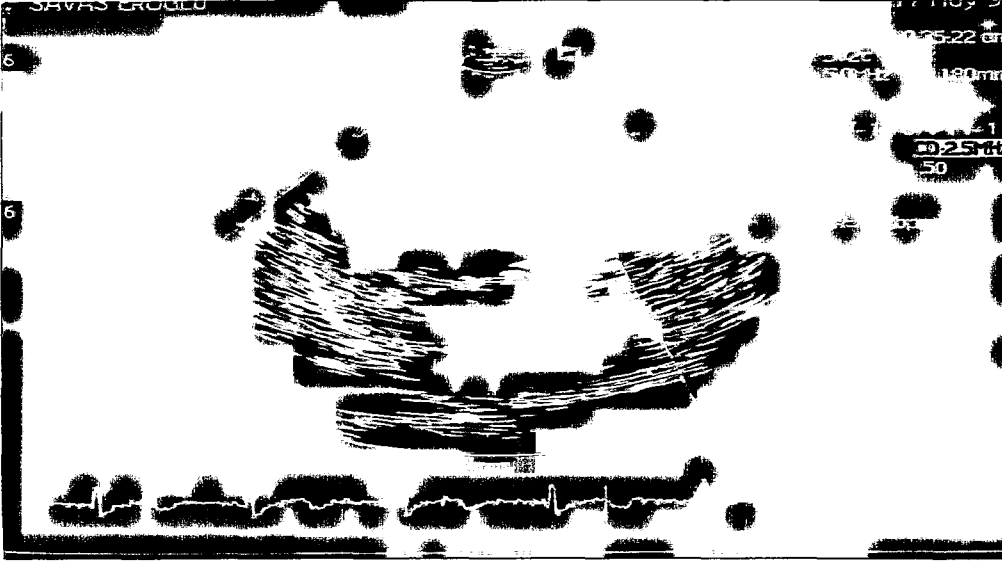
Doppler miyokardiyal görüntüleme ilk kez 1992 yılında McDicken ve Sutherland tarafından miyokardiyal velositelerin nicel incelenmesinde kullanılmak üzere tanımlanmıştır. Teknik renkli doppler görüntülemenin standart kurallarına dayanır. Miyokarddan dönen ultrason sinyallerinin ölçülen velositelerine renk uygulayan otokorelasyon tekniği kullanılır.

Bu teknikle miyokarddan kaynaklanan çok yüksek amplitüdlü fakat düşük velositeli sinyaller saptanır, bu özelliğiyle renkli Doppler incelemeden ayrılır. Bu teknikle Doppler miyokardiyal görüntünün yenilenme hızı en son mevcut olan real-time 2-D görüntüleme hızına eşit veya daha fazladır (36-37).

Renkli doppler prensipleri intramural ortalama hızları saptamak için kullanılabilir. Doppler miyokardiyal görüntüleme algoritmeleri pulsed doppler tekniğine uygulanabilir. Bu teknik 4 ± 3 msn zamansal çözünürlüğe sahiptir. Bu şekilde bölgesel sistolik veya diyastolik fonksiyondaki çok küçük değişiklikler saptanabilir. Diğer bir parametre de dönen doppler sinyallerinin enerjisinin ölçülmesidir.

PULSED WAVE DOPPLER DOKU GÖRÜNTÜLEME: Sol ventrikül duvar dinamiğinin doppler doku görüntüleme paterni kardiyak siklusun başlıca fizyolojik özellikleriyle doğrudan ilişkilidir. Pulsed wave DTI ile bölgesel duvar hareketi kardiyak siklus boyunca kademeli olarak analiz edilebilir. Bu teknik sayesinde sistol ve diyastolde duvar hareketleri değerlendirilebilmektedir.

SİSTOLİK FAZ: İzovolumik kontraksiyon periyodu Q dalgasından ventrikül duvarının içe hareketinin başlangıcına kadardır ve sistolik pulsed DTI dalgasından önce gelir. Sistolde EKG de QRS kompleksinden sonra tek bir pozitif dalga gözlenebilir. Sistolik dalga formu izovolumik kontraksiyon zamanından sonra başlar ve EKG'deki T dalgası ile sonlanır (34).



Şekil-I: DTI Yönteminde Kalbin Sistol Esnasındaki Görünümü

DİYASTOLİK FAZ: DTI sisteminde diyastolik faz dört klasik periyodda analiz edilir:

- 1-Bölgesel izovolumik relaksasyon zamanı
- 2-Erken ventriküler doluş
- 3-Diastazis
- 4-Hızlı doluş

Bölgesel izovolumik relaksasyon zamanı sistolik duvar hareket dalgasının sonundan başlar ve erken diyastolik velosite relaksasyon dalgasının başlangıcında sonlanır (34).



Şekil-II: DTI Yönteminde Kalbin Diyastol Esnasındaki Görünümü

DTI yöntemi konvansiyonel cross-sectional ekokardiyografi ile karşılaştırıldığında şu üstünlüklere sahiptir.

- 1-Artmış sinyal-gürültü oranı
- 2-Kan-endokard sınırının daha belirgin olması
- 3-Miyokard velositesinin sayısal evalüasyonu

Bu teknik ile miyokardiyal anlık velositeler bir renk ile kodlanarak M-Mode veya iki boyutlu görüntü üzerine işlenebilir ve bu şekilde miyokard hareketinin hassas ve türetilebilir ölçümleri yapılabilir (16,49,52,57).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma GATA ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ünitelerince T.major tanısı ile izlenen 22 hasta ve 22 sağlıklı kontrol olgusu üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 4 yaş ile 16 yaş arasında (ortalama 9 ± 4 yaş) olup 16'sı erkek 6'sı kız idi. Hiçbirinde kalp yetersizliğinin klinik bulguları bulunmayıp, kardiyotonik ilaç kullanmıyorlar idi. Tüm hastalara iki yaşından önce transfüzyon tedavisi başlanmış olup üç-dört haftada bir hemoglobin düzeyi ≥ 10 g/dl olacak şekilde transfüzyon yapılmakta idi. Ferritin düzeyleri 1000 ng/ml üzerinde olduğunda düzenli deferoksamin tedavisine başlanıldığı öğrenildi (25-50 mg/kg. Haftada 5 gün subkutan). Hastaların T. Major tanısı almalarından ort. 9 ± 4 yıl sonra DTI yöntemi ile ekokardiyografileri değerlendirildi.

Hasta grubunun önce tam bir fizik muayenesi yapıldıktan sonra tam kan sayımı venöz kandan Medonic CA 600 otomatik sayım cihazı ile; serum ferritin düzeyleri GATA Nükleer Tıp AD'nda ACS: 180 cihazında otomatik kemiluminesans sistemi ile çalışıldı. Ayrıca her hastanın EKG ve telekardiyografisi çekilerek değerlendirildi.

Kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılım farkı olmayı, fizik muayene, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik değerlendirme sonucunda herhangi bir kardiyovasküler hastalığı bulunmayan sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.

Ekokardiyografik çalışmalar hasta grubunda kan transfüzyonundan en az 24 saat sonra yapıldı. Çalışmada Acuson Sequoia C 256 model ekokardiyografi cihazı kullanıldı. İki

boyutlu, M-mode, Doppler ve DTI yöntemleri ile, frekans aralığı 2,5-5 MHz olan 5V2c transdüser kullanılarak değerlendirmeler yapıldı. Görüntüler parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen ve apikal dört boşluk pozisyonlarında elde edildikten sonra, M-mode ile aort çapı, sol atriyum çapı, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçülerek, sistemde bulunan program ile ejeksiyon fraksiyonu (%EF), kısalma fraksiyonu (%KF); PW Doppler ile mitral E ve A dalga hızları ölçüldü.

DTI çalışması hasta lateral dekübitüs pozisyonuna getirilerek, parasternal kısa eksen (mitral kapak seviyesinde) görüntüsü üzerinde, sol ventrikül arka duvarına PW Doppler uygulanarak yapıldı



Şekil-III: PW Doppler Uygulanan Nokta

Bu çalışma ile sistolik faz (T1), diyastolik dönemin komponentleri olan intraventriküler veya bölgesel izovolümik relaksasyon zamanı (T2), erken ventriküler doluş süresi (T3), diastazis (T4), hızlı doluş süresi (atriyal kontraksiyon) (T5) ve sistolik hız, E ve A dalga hızları ölçüldü.

BULGULAR

Klinik ve Hematolojik Bulgular:

Çalışma grubundaki 22 hastanın 10'u 4-9 yaş grubunda, 12'si 10-16 yaş grubunda idi. T.major tanısı konulma yaşları ortalama 12.7 ay olarak belirlendi. Hemogloblin düzeyleri ortalama $13,95 \pm 0.74$ g/dl, serum ferritin düzeyleri ortalama 2730 ± 687 ng/ml idi (Tablo-II).

Tablo-II:β-Talasemi Major'lü Hastaların Hematolojik Parametreleri

	Yaş grubu (yıl)		
	4-9yaş (n = 10)	10-16 yaş (n= 12)	Toplam (n= 22)
Toplam Transfüzyon Sayısı (Ort.)	99±34 (59-145)	207±40 (151-249)	153±37 59-249
Serum Ferritin (ng/ml)	2168.6±552.3 (1267-2943)	3292±823 (1900-4216)	2730±687 1267-4216

Hasta ve kontrol gruplarının kalp hızları, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve ortalamaları benzer idi.

Konvansiyonel Ekokardiyografik Bulgular:

Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı, aort ve sol atriyum çaplarında hasta grubu ile kontrol grubu arasında farklılık saptanmadı (Tablo-III). Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun göstergesi olarak kısalma fraksiyonu ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik fonksiyonun göstergesi olarak da E ve A dalga velositeleri ve E/A oranı her iki yaş grubunda da normal olarak bulundu (Tablo-III)

Tablo-III: β -Talasemi Major'lü 22 Hasta ile Kontrol Grubunun Konvansiyonel**Ekokardiyografik Bulgularının Karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart deviasyon)**

Eko/Doppler Bulgusu	4-9 yaş			10-16 yaş		
	Hasta	Kontrol	p Değeri	Hasta	Kontrol	p Değeri
M-mode						
LVDD	36.7 $\pm$ 6.8	35.8 $\pm$ 5.6	p>0.05	44 $\pm$ 2.7	41 $\pm$ 3.2	p>0.05
LVSD	22.8 $\pm$ 5.4	21 $\pm$ 4.3	p>0.05	26 $\pm$ 3.6	26 $\pm$ 5	p>0.05
IVSs	9.7 $\pm$ 2	9.9 $\pm$ 3	p>0.05	13.2 $\pm$ 3	12.2 $\pm$ 2.4	p>0.05
IVSd	6.6 $\pm$ 1.2	6.1 $\pm$ 1	p>0.05	8.59 $\pm$ 2	7.6 $\pm$ 1	p>0.05
LVPWs	9.4 $\pm$	11 $\pm$ 3	p>0.05	13.3 $\pm$ 2.3	12.4 $\pm$ 2.1	p>0.05
LVPWd	6.3 $\pm$ 1.5	6 $\pm$ 1.4	p>0.05	7.6 $\pm$ 2.3	7.1 $\pm$ 1.9	p>0.05
LA	29 $\pm$ 2.3	28 $\pm$ 2.8	p>0.05	34 $\pm$ 1.9	32 $\pm$ 2.4	p>0.05
Aorta	22 $\pm$ 1.9	21 $\pm$ 2.7	p>0.05	25 $\pm$ 2.1	23 $\pm$ 1.7	p>0.05
EF(%)	69.7 $\pm$ 7	70.3 $\pm$ 5	p>0.05	68.9 $\pm$ 6	71 $\pm$ 5	p>0.05
KF(%)	38.3 $\pm$ 6	36 $\pm$ 7	p>0.05	40 $\pm$ 5.9	38 $\pm$ 6	p>0.05
Doppler						
E (cm/sn)	114 $\pm$ 16	108 $\pm$ 12	p>0.05	102 $\pm$ 22	95 $\pm$ 11	p>0.05
A (cm/sn)	63.6 $\pm$ 10	59.4 $\pm$ 8	p>0.05	54 $\pm$ 6	51 $\pm$ 8	p>0.05
E/A	1.82 $\pm$ 0.31	1.81 $\pm$ 0.1	p>0.05	1.88 $\pm$ 0.42	1.86 $\pm$ 0.9	p>0.05

LVDD:Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)

LVSD:Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)

IVSs:İnterventriküler septumun sistolik kalınlığı (mm)

IVSd: İnterventriküler septumun diyastolik kalınlığı (mm)

LVPWs:Sol ventrikül arka duvarı sistolik kalınlığı (mm)

LVPWd: Sol ventrikül arka duvarı diyastolik kalınlığı (mm)

LA:Sol atriyum (mm)

EF:Ejeksiyon fraksiyonu

KF:Kısalma fraksiyonu

DTI Bulguları:

DTI yöntemi ile sol ventrikül arka duvarından elde edilen tüm değerler hasta ve kontrol grubunda benzer bulundu. Her iki grubun sistolik ve diyastolik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo-IV: β -T.Major'lü 22 Hasta ile Kontrol Grubunun DTI Yöntemi ile Elde Edilen Verilerinin Karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart deviasyon)

Veri	4-9 yaş			10-16 yaş		
	Hasta	Kontrol	P değeri	Hasta	Kontrol	P değeri
Sistolik faz (ms)	350 $\pm$ 35	346 $\pm$ 27	>0.05	352 $\pm$ 37	345 $\pm$ 30	>0.05
IVRT (ms)	50 $\pm$ 16	57 $\pm$ 15	>0.05	51 $\pm$ 17	57 $\pm$ 15	>0.05
Erken doluş fazı (ms)	130 $\pm$ 40	115 $\pm$ 26	>0.05	135 $\pm$ 42	115 $\pm$ 25	>0.05
Diastazis (ms)	48 $\pm$ 23	42 $\pm$ 17	>0.05	49 $\pm$ 24	42 $\pm$ 14	>0.05
Atriyal kontraksiyon (ms)	91 $\pm$ 33	80 $\pm$ 14	>0.05	90 $\pm$ 34	80 $\pm$ 12	>0.05
Sistolik velosite (cm/sn)	6.0 $\pm$ 1.2	6.2 $\pm$ 1.3	>0.05	6.2 $\pm$ 1.4	6.0 $\pm$ 1.1	>0.05
E velosite (cm/sn)	12.8 $\pm$ 3	11.9 $\pm$ 2.7	>0.05	12.4 $\pm$ 3	11.7 $\pm$ 2.7	>0.05
A velosite (cm/sn)	5.4 $\pm$ 1.7	5.3 $\pm$ 1.8	>0.05	5.4 $\pm$ 2.1	5.1 $\pm$ 1.9	>0.05
E/A	2.37 $\pm$ 2.35	2.24 $\pm$ 2.2	>0.05	2.29 $\pm$ 2.5	2.29 $\pm$ 2.3	>0.05

Hastalar ferritin düzeylerine göre sınıflandırıldığında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grubun sistolik ve diyastolik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo V: β - T.Majör'lü Hastaların Ferritin Düzeylerine Göre Elde Edilen DTI Sonuçlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart deviasyon)

Veri	Ferritin Değeri (ng/ml)				
	1000-2000	2000-3000	>3000	Kontrol	P Değeri
Sistolik faz (ms)	355 $\pm$ 35	354 $\pm$ 33	354 $\pm$ 36	347 $\pm$ 28	>0.05
IVRT (ms)	52 $\pm$ 17	51 $\pm$ 16	52 $\pm$ 17	58 $\pm$ 16	>0.05
Erken doluş fazı (ms)	134 $\pm$ 42	133 $\pm$ 41	135 $\pm$ 40	116 $\pm$ 25	>0.05
Diastazis (ms)	48 $\pm$ 23	48 $\pm$ 22	47 $\pm$ 24	41 $\pm$ 16	>0.05
Atriyal kontraksiyon (ms)	90 $\pm$ 35	91 $\pm$ 34	90 $\pm$ 34	81 $\pm$ 13	>0.05
Sistolik velosite (cm/sn)	6.3 $\pm$ 1.5	6.1 $\pm$ 1.2	6.2 $\pm$ 1.2	6.1 $\pm$ 1.2	>0.05
E velosite (cm/sn)	12.2 $\pm$ 2	12.3 $\pm$ 2	12.2 $\pm$ 3	11.8 $\pm$ 2.8	>0.05
A velosite (cm/sn)	5.5 $\pm$ 2.4	5.3 $\pm$ 2.1	5.4 $\pm$ 2.3	5.2 $\pm$ 1.8	>0.05
E/A	2.21 $\pm$ 2.2	2.32 $\pm$ 2.05	2.34 $\pm$ 2.6	2.26 $\pm$ 2.3	>0.05

TARTIŞMA ve SONUÇ

β -T.major'lü hastalarda tekrarlayan kan transfüzyonları ve artmış gastrointestinal absorpsiyon nedeni ile vital organlarda demir birikimi kaçınılmazdır. Bu hastalar genellikle kalp kasında biriken demirin kardiyak fonksiyonları bozması sonucu ikinci dekattan itibaren kalp yetersizliğinden kaybedilmektedir (30). Kalp tutulması önce diyastolik sonra sistolik fonksiyonları etkilemekte, disritmiler ortaya çıkmaktadır (14). Geç dönemde sol ventrikül dilatasyonu meydana gelmektedir.

Konjestif kalp yetersizliğinin klinik bulguları ortaya çıkmadan önce kalpteki fonksiyon bozukluğunu göstermek için pek çok ekokardiyografik çalışma yapılmıştır. Kılınç ve arkadaşları yaşları 4-14 arasında olan 17 çocuk hastada gerçekleştirdikleri çalışmada, sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğunu, diyastolik fonksiyonların ise etkilenmeye başladığını (IVRT'de uzama, PEP/LVET oranında artış) saptamışlardır (26).

Yaprak ve arkadaşlarının 4-21 yaşları arasındaki 63 β -talasemi majorlü hastada gerçekleştirdikleri çalışmada, olguların %13'ünde sistolik disfonksiyonu gösterir şekilde KF'nin %28'den düşük olduğu; erken diyastolde doluşun artması, geç diyastolde doluşun azalması ve dolayısıyla E/A oranının artması şeklinde diyastolik fonksiyon bozukluğunun da başladığını gözlemlemişlerdir (58). Hastaların %54'ünde diyastolik fonksiyon göstergelerinden bir veya daha fazlasını anormal bulmuşlardır.

Aldouri ve arkadaşlarının çalışmalarında kardiyomiyopati sıklığı şaşırtıcı derecede yüksek bulunmuş (%68), kardiyomiyopati gelişimi ile yaş ve şelasyon tedavisi arasında ise

ilişki bulunamamıştır (3). Ancak Grisuri ve arkadaşlarının çalışmasında ise deferoksamin tedavisinin sol ventrikül fonksiyonunu düzelttiği ifade edilmektedir (20).

Bizim çalışmamızda M-mode ve PW Doppler ekokardiyografi ile hastalarımızın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları normal bulunmuştur. Bu durumun olgularımızın şelasyon tedavilerinin düzenli oluşuna ve izlem sürelerinin kısa oluşuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda DTI yöntemi ile miyokardiyal doku velositelerinin değerlendirilmesi anormal sol ventriküler relaksasyonun daha objektif olarak saptanabilmesini sağlamıştır (38). Rychic ve arkadaşlarının 33 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada DTI yöntemiyle miyokard doku velositeleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sistol ve diyastol esnasında sol ventrikül duvar hareketleri mitral anulus ve arka duvar üzerinden değerlendirilmiştir. Diyastoldeki mitral anulus hareketi mitral kan akımına benzerken arka duvar hareket örneği farklı bulunmuş ve diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılmıştır (46).

Daha önce yapılmış bir örneği olmayan bu ön çalışmada hasta grubunda konvansiyonel ekokardiyografik bulgular ile karşılaştırmak üzere DTI yöntemi ile çalışılmıştır. Buradan elde ettiğimiz sistolik ve diyastolik dönem intervalleri, sistolik velosite ve diyastolik fonksiyonu gösteren E ve A dalgalarının velositeleri ile E/A oranı hasta ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur. Ayrıca hastalar ferritin düzeylerine göre sınıflandırılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Konvansiyonel ekokardiyografi bulgularını destekleyen bu sonuç olgularımızda henüz işlevsel bir bozukluk meydana gelmediğini göstermiştir.

Sonuç olarak, kardiyak fonksiyonların etkilenmemesinin hastaların izlem sürelerinin henüz kısa olması ve düzenli şelasyon tedavisi almaları nedeni ile olabileceği ve buna bağlı olarak DTI yönteminin daha uzun süreli izlemlerde uygulanması ile hastaların kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.



ÖZET

β -T.major'lü hastalarda kronik kan transfüzyonları ve sindirim sisteminden demirin emiliminin artması nedeni ile organlarda aşırı demir birikimi olmaktadır. Kalpteki demir birikimi önce diyastolik sonrada sistolik fonksiyonları bozarak konjestif kalp yetersizliğine ve ikinci dekaddan itibaren ölüme neden olmaktadır. Bu hastalarda kalp yetersizliğinin klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce fonksiyonlardaki bozukluğu ekokardiyografik yöntemlerle göstermek mümkündür.

Son zamanlarda doppler doku görüntüleme yöntemiyle miyokardiyal velositelerin ve diyastolik fonksiyonların daha objektif olarak saptanabilmesi sağlanmıştır. Bu çalışmada da biz Acuson Sequoia C256 model ekokardiyografi cihazı ile frekans aralığı 2.5-5.0 MHz olan 5V2c transduser kullanarak hem konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle hem de doppler doku görüntüleme yöntemi ile yaşları 4-16 arasında değişen (ort. 9 ± 4 yaş) β -Talasemi major'lü, kronik transfüzyon alan 22 hasta (ort. takip süresi 9 ± 4 yıl) ve aynı yaş grubunda 22 sağlıklı çocuk incelenmiştir.

Hastalarımızın M-mode, PW doppler, doppler doku görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilen sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları normal bulundu. Bunu olgularımızın takip sürelerinin henüz kısa oluşu ve düzenli şelasyon tedavisi almalarına bağladık. Sonuç olarak doppler doku görüntüleme yönteminin daha uzun süreli takip edilen hastalarda yararlılığının ortaya konmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Patients with β -thalassemia major experience excessive iron accumulation in the viscera due to chronic blood transfusion and increased iron absorption from the intestines. Iron accumulation in the heart impairs diastolic and systolic functions successively and leads to congestive heart failure and death in the second decade of life. Impairment of cardiac functions can be detected with echocardiographic methods before the clinical manifestations of heart failure emerge.

It has been made possible recently to evaluate the myocardial velocities and diastolic functions objectively with the Doppler Tissue Imaging method. We have studied cardiac functions of 22 patients with β -thalassemia major and 22 age-matched healthy control subjects with the conventional and DTI methods.

The systolic and diastolic cardiac functions of the patients have been found to be normal with the M-mode, Pulsed Wave Doppler and DTI methods. We have associated this finding with the younger age distribution of our patients and their strong adherence to the chelation therapy program. We suggest that the new diagnostic modality of DTI be used in both normal and various patient groups to determine its benefits and efficacy.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

KAYNAKLAR

1. Akman, S., Yaprak, İ., Akdenizoğlu, F., Bayol, Ü., Etit, D.: Beta Talasemili Hastalarda Karaciğer Histopatolojisi. XXV. Ulusal Hematoloji Kongresi Özet Kitabı, İstanbul, 1997; 99.
2. Aksoy, M.: Türkiye’de Talaseminin Tarihçesine Kısa Bir Bakış. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 34: 1-8, 1991.
3. Aldouri, M. A., Hoffbrand, A. V., Flynn, D. M., Ward, S. E., Agnew, J. E., Hilson, A. J. W.: High Incidence of Cardiomyopathy in Beta-thalassemia Patients Receiving Regular Transfusions and Iron Chelation: Reversal by Intensified Chelation. Acta Haematol., 84: 113-7, 1990.
4. Altay, Ç., Gürgey, A.: Distribution of Hemoglobinopathies in Turkey. Turk. J. Pediatr., 219, 1986.
5. Arcasoy, A.: Türkiye’de Talasemi Taşıyıcı Sıklığı. Talasemi Derneği Yayını, Ankara, 91: 1-5.
6. Bacon, B. R., Britton, R. S.: Hepatic Injury in Chronic Iron Overload: Role of Lipide Peroxidation. Chem. Biol. Interactions, 70: 183-226, 1989.

7. Barosi, G., Arbustini, E., Gavazzi, A., Grasso, M., Pucci, A.: Myocardial Iron Grading by Endomyocardial Biopsy: A Clinico-pathologic Study on Iron Overloaded Patients. *Eur. J. Haematol.*, 42: 382-388, 1989.
8. Brittenham, G. M., Cohen, A. R., Mc Laren, C. E., Martin, M. B., Griffith, P. M., Nienhuis A. W., Young, N. S., Allen, C. J., Farrel, D. E., Harris, J. W.: Hepatic Iron Stores and Plasma Ferritin Concentration in Patients with Sickle Cell Anemia and Thalassemia Major. *Am. J. Hematol.*, 42: 81-85, 1993.
9. Buja, L. M., Roberts, W. C.: Iron in the Heart: Etiology and Clinical Significance, *Am. J. Med*, 51: 209-221, 1971.
10. Chapman, R. W. G., Hussain, M. A. M., Gorman, A., Laulicht, M., Politis, D., Flynn, D. M., Sherlock, S., Hoffbrand, A. V.: Effect of Ascorbic Acid Deficiency on Serum Ferritin Concentration in Patients with Beta Thalassemia. *J. Clin. Pathol.*, 35: 481-486, 1982.
11. Christensen, R. D., Ohls, R. K.: Development of the Hematopoietic System. *Nelson Textbook of Pediatrics*, (Eds) Behrman, R. E., Kliegman, R. M., 15th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, 1375-1378.
12. Cooley, T. B., Lee, P.: Series of Cases of Splenomegaly in Children with Anemia and Peculiar Bone Changes. *Trans. Am. Pediatr. Soc.*, 37: 29-34, 1925.

- 13.**De Virgiliis, S., Cornacchia, G., Sanna, G., Argiolu, F., Galanello, R., Fiorelli, G., Rais, M., Cossu, P., Bertolino, F., Cao, A.: Chronic Liver Disease in Transfusion Dependent Thalassemia: Liver Iron Quantitation and Distribution. *Acta Haematol.*, 65: 32-39, 1981.
- 14.**Derchi, G., Bellone, P., Luca, F. G., Lupi, G., Jappelli, S., Randazzo, M.: Cardiac Involvement in Thalassaemia Major: Altered Atrial Natriuretic Peptide Levels in Asymptomatic Patients. *Eur. Heart J.*, 13: 1368-1372, 1992.
- 15.**Engle, M.A.: Cardiac Involvement in Cooley's Anemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 119: 694, 1964.
- 16.**Fleming, A., Xia, X., McDicken, W., Sutherland, G., Fenn, L.: Myocardial Velocity Gradients Detected by Doppler Imaging System. *British J. Radiology*, 67: 679-88, 1994.
- 17.**Fosburg, M. T., Nathan, D. G.: Treatment of Cooley's Anemia. *Blood*, 76: 435, 1990.
- 18.**Freeman, A. P., Giles, R. W.: Early Left Ventricular Dysfunction and Chelation Therapy in Thalassemia Major. *Ann. Int. Med.*, 99: 450, 1983.
- 19.**Grant, G. P., Mansell A. L., Graziano J. H., Mellins R. B.: The Effect of Transfusion. Lung Capacity, Diffusing Capacity and Arterial Oxygen Saturation in Patients with Thalassemia Major. *Pediatr. Res.*, 20: 20-23, 1986.

- 20.** Grisaru, D., Goldfarb, A. W., Gotsman, M. S., Rachmilewitz, E. A., Hasin, Y.: Deferoxamine Improves Left Ventricular Function in β -Thalassemia. Arch. Intern Med., 146: 2344-2349, 1986.
- 21.** Gümrük, F., Altay, Ç.: Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi, 3: 307-326, 1995.
- 22.** Honig, G. R.: Hemoglobin Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics (Eds) Behrman, R. E., Kliegman, R. M., 15 th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, 1396-1404.
- 23.** Hoyt, R. W., Scarpa N., Wilmott R. W., Cohen A., Schwartzet E.: Pulmonary Function Abnormalities in Homozygous β -thalassemia. J. Pediatr., 109: 452-455, 1986.
- 24.** Issaragrisil, S., Visuthisakchai, S., Suvatte, V.: Brief Report: Transplantation of Cord-Blood Stem Cells Into a Patient with Severe Thalassemia. N. Engl. J. Med., 332: 367-369, 1995.
- 25.** Kattamis, C., Liakopoulo, T., Kattamis, A.: Growth and Development in Children with Thalassemia Major. Acta Pediatr. Scand. Suppl., 336: 111-117, 1990.
- 26.** Kılınç, Y., Acartürk, E., Kümi, M., Antmen, B., Yılmaz, L.: Echocardiographic Findings in Thalassemia Major. Acta Pediatr., 83: 442-443, 1994.
- 27.** Knisely, A. S.: Iron and Pediatric Liver Disease. Semin. Liver. Dis., 14(3): 229-235, 1994.

- 28.** Kremastinos, D. T., Toutouzas, P. K.: Iron Overload and Left Ventricular Performance in β -Thalassemia. *Acta Cardiol.*, 39: 29, 1984.
- 29.** Kwaku, Ohene-Frempong, Schwartz, E.: Pediatric Hematology. *The Pediatric Clinics of North America*, 27: 2: 403-420, 1980.
- 30.** Lau, K. C., Li, A. M. C., Hui, P. W., Yeung, C. Y.: Left Ventricular Function in β -Thalassaemia Major. *Archives of Disease in Childhood*, 64: 1046-1051, 1989.
- 31.** Ley, T. J., DeSimone, J., Anagnou, N. P., Keller, G. H., Humphries, R. K., Turner, P. H.: 5-Azacytidine Selectively Increases γ -Globulin Synthesis in a Patient with β -thalassemia. *N. Engl J Med.*, 307: 1469-1475, 1982.
- 32.** Lucarelli, G., Giardini, C., Baronciani, D.: Bone Marrow Transplantation in Thalassemia. *Semin. Hematol.*, 32: 297-303, 1995.
- 33.** Lukens, J. N.: The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. *Wintrobe's Clinical Hematology.*, (Eds) Lee, G. R., Foerster, J., Lukens, J., Paraskevas, F., Greer, J.P., Rodgers, G.M., 10 th Edition, Vol. 1, Egypt, Mass Publishing Co, 1999, 1405-1448.
- 34.** Marcia-Fernandez, M. A., Azevedo, J., Moreno, M., Perez C. N., Puerta, P., Garcia, E., Guinea, J., Delcan, J. L.: Segmental Isovolumic Relaxation Time of the Left Ventricular

Myocardium by Pulsed Doppler Tissue Imaging. A New Index of Regional Diastolic Function and Normal Pattern Description. *European Heart Journal*, 17(Suppl), 557: 3050, 1996.

35.Mc Donagh, K. T., Nienhuis, A.: *The Thalassemias*. Oski & Nathan Hematology of Infancy and Childhood. (Eds) Nathan, D. G., Oski, F. A., Fourth Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993, 783-881.

36.McDicken, W., Sutherland, G., Moran, C., Gordon, L.: Color Doppler Velocity Imaging of The Myocardium. *Ultrasound Med. Biol.*, 18:651-4, 1992.

37.Miyatake, K., Yamagishi, M., Tanaka, N., Uematsu, M., Yamazaki, N., Mine, Y., Sano, A., Kirama, M.: New Method for Evaluating Left Ventricular Wall Motion by Color-coded Tissue Doppler Imaging: In Vitro and In Vivo Studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 25:717-724, 1995.

38.Oki, T., Tabata, T., Yamada, H., Wakatsuki, T., Shinohara, H., Nishikado, A.: Clinical Application of Pulsed Doppler Tissue Imaging for Assessing Abnormal Left Ventricular Relaxation. *Am. J. Cardiol.*, 79: 921-928, 1997.

39.Olivieri, N. F., Brittenham, G. M., Matsui, D.: Iron Chelation Therapy with Oral Deferiprone in Patients with Thalassemia Major. *N. Engl. J. Med.*, 332: 918-922, 1995.

- 40.** Olivieri, N. F., Buncic, J. R., Chew, E., Gallant, T., Harrison, R. V., Keenan, N.: Visual and Auditory Neurotoxicity in Patients Receiving Subcutaneous Deferoxamine Infusions. *N. Engl. J. Med.*, 314: 869-873, 1986.
- 41.** Olivieri, N.F.: Reactivation of Fetal Hemoglobin in Patients with β -thalassemia. *Semin. Hematol.*, 33: 24-42, 1996.
- 42.** Patiroğlu, T., Ünal, A.: Beta Thalassemia Trait Screening in Kayseri Region. *Turk. J. Med. Scien.*, 23: 341-342, 1995.
- 43.** Piomelli, S., Loew, T.: Managament of Thalassemia Major (Cooley's Anemia). *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 5(3): 557-567, 1991.
- 44.** Rebull, P., Modell, B.: Transfusion Requirements and Effects in Patients with Thalassemia Major: Cooley Care Programme. *Lancet*, 337: 277-280, 1991.
- 45.** Robbins, S. L., Kumar, V.: The Hematopoietic and Lymphoid Systems in Basic Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1987, 356-360.
- 46.** Rychik, J., Tian, Z. Y.: Quantative Assessment of Myocardial Tissue Velocities in Normal Children with Doppler Tissue Imaging. *Am. J. Cardiol.*, 77: 1254-1257, 1996.
- 47.** Scott, J. P.: Hematology. Nelson Essentials of Pediatrics. (Eds) Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Second Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994, 513-548.

- 48.** Styles, L. A., Vichinsky, E. P.: Ototoxicity in Hemoglobinopathy Patients Chelated with Desferrioxamine. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 18: 42-45, 1996.
- 49.** Sutherland, G., Stewart, M., Groundstream, K.: Color Doppler Myocardial Imaging: A New Technique for the Assesment of Myocardial Function. *J. American Soc. Echo.*, 7: 441-58, 1994.
- 50.** Thomas, E. D., Buckner, C. D., Sanders, J. E., Papayannopoulou, T.: Marrow Transplantation for Thalassemia. *Lancet*, 2: 227-9, 1982.
- 51.** Tuncel, E.: Ultrasonografi. *Diagnostik Radyoloji*. Birinci Baskı, İstanbul, Taş Kitapçılık & Yayıncılık, 1989, 324-335.
- 52.** Uematsu, M., Miyatake, K., Tanaka, N.: Myocardial Velocity Gradient as a New Indicator of Regional Left Ventricular Contraction Detection by a Two-dimensional Tissue Doppler Imaging Technique. *J. American Coll. Cardiology*, 26: 217-23, 1995.
- 53.** Vecchio, C., Derchi, G.: Management of Cardiac Complications in Patients with Thalassemia Major. *Semin. Hematol.*, 32: 288-296, 1995.
- 54.** Weatherall, D. J., Pressley, L., Wood, W. G., Higgs, D. R., Clegg, J. B.: Molecular Basis for Mild Forms of Homozygous Beta Thalassemia. *Lancet*, 1: 527-529, 1981.

- 55.** Weatherall, D.: Bone Marrow Transplantation for Thalassemia and Other Inherited Disorders of Hemoglobin. Blood, 80: 1379-1381, 1992.
- 56.** Wonke, B., De Sanctis, V.: Endocrine Manifestations in Haemoglobinopathies. Clinical Endocrinology, In: Grossmann (Eds), Fourth Edition, Oxford, Blackwell Scientific Publ, 1992, 988-995.
- 57.** Yamazaki, N., Mine, Y., Sano, A.: Analysis of Ventricular Wall Motion Using Color-Coded Tissue Doppler Imaging System. Japan J. Appl. Physics, 33: 3141-6, 1994.
- 58.** Yaprak, I., Akşit, S., Öztürk, C., Bakiler, A. R., Dorak, C., Türker, M.: Left Ventricular Diastolic Abnormalities in Children with β -Thalassemia Major: A Doppler Echocardiographic Study. Turk. J. Pediatr., 40: 201-209, 1998.