

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi

**TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA ERKEN
KARDİYAK BOZULMAYI GÖSTERMEDE DOKU
DOPPLER GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ İLE MRI T2 VE
24 SAATLİK RİTİM HOLTER KALP HIZI
DEĞİŞKENLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe Filiz YETİMAKMAN
UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Görevlisi: Dr. Gönül AYDOĞAN

Tez Danışmanı: Dr. Kazım ÖZTARHAN

İstanbul-2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemizde değerli katkıları bulunan

Değerli hocam Eğitim görevlisi Dr. Gönül Aydoğan başta olmak üzere;

Eğitim görevlileri; Dr. Sultan Kavuncuoğlu, Dr. Hüseyin Aldemir, Dr Rengin Şiraneci, Dr. Erdal Adal, Dr Aysel Kıyak, Dr Sibel Özbek, Dr Nuray Aktay Ayaz’a,

Tezimin ekokardiyografi ve holter değerlendirmelerini yaparak bana her aşamada yol gösteren, pediyatrik kardiyolog Dr. Kazım Öztarhan’a,

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım tüm uzman doktorlara,

Birlikte çalıştığım, çocuk hekimliğini birlikte öğrendiğim başta Dr. Elvan Bayramoğlu, Dr. Sevgi Bilgiç Eltan, Dr. Tuğba Kontbay ve Dr. Sevda Tüten olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Doktorundan hemşiresine, personelinden sekreterine çocuklar için ve benim için de büyük bir aile olan Çocuk Hematoloji ve Onkoloji ekibine en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, sevgileriyle bana güç veren annem Aysun Yetimakman, babam İlyas Yetimakman ve kardeşim Mehmet Yağız Yetimakman’a

Yurdun pek çok köşesinde mesleği özveriyle icra eden hekim arkadaşlarıma, tıp camiası dışındaki dostlarıma,

Ve her gün aydınlık yüzleriyle karşılaştığımız; iyi ve önyargısız ruhlarıyla mesleğin, hayatın, sevginin anlamını bize öğreten ve hatırlatan sevgili küçüklerime,

Tüm kalbimle sevgilerimi sunuyorum.....

Dr. Ayşe Filiz Yetimakman

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji ve Tarihçe	3
2.2. Talasemi Sendromları	6
2.2.1. α –Talasemi	6
2.2.2. β -Talasemi.....	8
2.3. Talasemide Artmış Demir Yüğü	17
2.3.1. Kalpte demir birikimi.....	20
2.4. Talasemide Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu Yapan Etkenler	21
2.4.1. Talasemide İndirek Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu Yapan Etkenler	21
2.4.2. Talasemide Direk Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu Yapan Etkenler	26
2.5. Demir Birikimine Bağlı Kardiyomiyopati	27
2.5.1. Demir Birikimine Bağlı Kardiyomiyopatide Mekanik Bozukluğun Mekanizması	27
2.5.2. Demir Birikimine Bağlı Kardiyomiyopatide Elektriksel Bozukluğun Mekanizması	29
2.6. Kardiyovasküler sonuçlar.....	30
2.7. Talasemide Kardiyak Değerlendirme	32
2.7.1. Kardiyak Demir Yükünün Değerlendirilmesi.....	32
2.7.2. Demir Birikimine Bağlı Kardiyomiyopati Gelişiminin Değerlendirilmesi	33
3. MATERYAL VE METOD	46
4. BULGULAR	52
5.TARTIŞMA	79
6. SONUÇLAR	91
7. KAYNAKLAR	93

KISALTMALAR

EF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
KF	: Kısalma fraksiyonu
LVDd	: Sol ventrikül end diyastolik çapı
LVDs	: Sol ventrikül end sistolik çapı
IVSd	: İnterventriküler septumun diyastolik çapı
IVSs	: İnterventriküler septumun sistolik çapı
LPWd	: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı
LPWs	: Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı
Ao	: Aort kökü diyastolik çapı
LA/Ao	: Sol atriyum/ aort kökü oranı
PA	: Pulmoner arter çapı
PAVEL	: Pulmoner akım velositesi
PADİASÖN	: Pulmoner arterde geç diyastoldeki öne akım hızı
E	: E dalgası maksimum velositesi
A	: A dalgası maksimum velositesi
E/A	: E/A oranı
TVPW	: Triküspit kapak pulse wave ölçümler
MVPW	: Mitral kapak pulse wave ölçümler
Dect	: Deselerasyon zamanı
IVRT	: İzovolümik relaksasyon zamanı
Tt	: Toplam diyastol süresi
Dt _i	: Doppler tissue imaging (doku Doppler görüntüleme)
Ea	: Dt _i ile ventrikül erken hızlı doluş velositesi
Aa	: Dt _i ile atriyum kasılmasına bağlı ventrikül geç doluş velositesi
Ea/Aa	: Ea/Aa oranı
RV	: Sağ ventrikül
IVS	: İnterventriküler septum
LV	: Sol ventrikül
IVK	: İzovolumetrik kontraksiyon velositesi
Sv	: Ventrikül kontraksiyon velositesi
St	: Sistol süresi
MRT2	: Manyetik rezonans ile ölçülen miyokard T2 değeri

OKH	: 24 saatlik ortalama kalp hızı
SDNN	: Tüm normal RR intervallerinin standart sapması
SDNNIN	: Tüm normal RR intervallerinin ortalaması
SDANN	: Bütün beş dakikalık segmentlerdeki RR interval ortalamalarının standart sapması
rMSDD	: Komşu RR intervalleri arasındaki farkın karelerinin ortalamasının karekökü
pNN50	: Aralarında 50 msn'den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi
TOTPOW	: Toplam güç
VLF	: Çok düşük frekanslı güç
LF	: Düşük frekanslı güç
HF	: Yüksek frekanslı güç
LF/HF	: LF/HF oranı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kalp hızı değişkenliklerinin tanımları	43
Tablo 2: Kalp hızı değişkenlikleri indekslerinin normal değerleri	43
Tablo 3: Kalp hızı değişkenliğinin prognostik değerlendirmesi	45
Tablo 4: Talasemi grubu ve kontrol grubu demografik özellikleri karşılaştırması.....	52
Tablo 5: Talasemi major ve kontrol grubunda M-mod ölçümler ve sistolik fonksiyonlar	54
Tablo 6: Talasemi major ve kontrol grubunda PW Doppler verileri	55
Tablo 7: Talasemi major ve kontrol grubunda doku Doppler verileri	57
Tablo 8: Talasemi major ve kontrol grubunda Holter parametreleri	58
Tablo 9: MRT2'ye göre gruplandırmada demografik bilgiler ve ölçümler	60
Tablo 10: MRT2'ye göre gruplandırmada PW Doppler verileri	61
Tablo 11: MRT2'ye göre gruplandırmada doku Doppler verileri	63
Tablo 12: MRT2'ye göre gruplandırmada Holter parametreleri.....	64
Tablo 13: Ferritine göre gruplandırmada demografik bulgular ve kardiyak ölçümler	66
Tablo 14: Ferritine göre gruplandırmada PW Doppler verileri	68
Tablo 15: Ferritine göre gruplandırmada doku Doppler verileri	71
Tablo 16: Ferritine göre gruplandırmada Holter parametreleri.....	72
Tablo 17: LVDd'ye göre gruplandırmada demografik bilgiler ve ölçümler.....	74
Tablo 18: LVDd'ye göre gruplandırmada PW Doppler verileri	75
Tablo 19: LVDd'ye göre gruplandırmada doku Doppler verileri	77
Tablo 20: LVDd'ye göre gruplandırmada Holter parametreleri	78

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1: Talasemide serbest demir bileşiklerinin oksidatif stres ve hücre hasarı oluşumundaki rolü.....	19
Şekil 2: Diyastolik fonksiyon bozukluğu evreleri.....	40
Şekil 3: Mitral kapak Doppler akımı PW ve Dtı karşılaştırması	41
Şekil 4: M-mode sol ventrikül, septum ve sol ventrikül arka duvar ölçümleri.....	47
Şekil 5: Pulmoner arterden alınan akım velositesi	48
Şekil 6: PW Doppler ile mitral kapaktan alınan akım paterni	49
Şekil 7: PW ile triküspit kapaktan alınan akım paterni.....	49
Şekil 8: Sağ ventrikül doku Doppler akım örneği.....	81
Şekil 9: Pulmoner arter geç diyastolik akım şeması ve Dopplerde akım velositesi...	82
Grafik 1: MRT2* ve Ferritin değerlerinin korelasyonunu gösteren dağılım grafiği .	86

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı Talasemi major hastalarının kardiyolojik takipleri sırasında yapılan ekokardiyografi (PW ve doku Doppler), MRT2* ve holter monitorizasyonda kalp hızı değişkenlikleri verilerinin karşılaştırılarak erken kardiyak bozulmayı göstermede yararlanılabilecek parametrelerin saptanmasıdır.

Gereç ve yöntem: Sol ventrikül sistolik işlevleri normal olan 47 beta talasemi major olgusu (yaş ortalaması: 16,3±4,47 yıl;22 erkek, 25 kız) ile yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu 50 kontrol olgusu çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda M-mode ekokardiyografi, doku Doppler ve PW Doppler tekniği ile sağ ve sol ventrikülün sistolik ve diyastolik işlevleri ve kalp hızı değişkenlikleri verileri karşılaştırıldı. Hastalar MRT2*, ferritin ve sol ventrikül dyastolik çaplarına göre gruplandırılarak karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Utah, USA) programı ile yapıldı.

Bulgular: Hastaların hiçbirinde semptomatik konjestif kalp yetersizliği saptanmamıştır. Erken sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna işaret eden PW ile pulmoner arter geç diyastolik akım paterninde Talasemili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır(p=0,001). Kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar normal iken kalp hızı değişkenlikleri parametreleri ortalamalarının tümü hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır(p=0,005). Kardiyak fonksiyon bozukluğu ile ferritin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, ancak yüksek ferritin değerlerinde kardiyak MRT2* değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. MRT2*'a göre gruplandırmada ferritin, kardiyak ölçümler, sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kalp hızı değişkenleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Sonuçlar: Kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar normal iken kalp hızı değişkenliklerinde anlamlı azalma ve PW ile pulmoner arter geç diyastolik akım paterninde anlamlı artış saptanması erken kardiyak bozulmanın tespitinde bu verilerden yararlanılabileceğini düşündürmektedir. Kliniğimizde yapıldığı gibi talasemi hastalarının periyodik olarak kardiyak incelemeleri(muayene, EKG, Holter EKG, Ekokardiyografi), ferritin, MRT2* mutlaka yapılmalıdır.

ABSTRACT

Objectives: The object of this study is to compare echocardiographical parameters (PW and tissue Doppler), MRT2* values and 24 hour Holter heart rate variability parameters in Thalassemia major patients in order to state the parameters which can be used in the early detection of cardiac deterioration.

Material and Methods: 47 beta thalassemia major patients (mean $16,3 \pm 4,47$ years of age ;22 boys , 25 girls) whose left ventricular systolic functions are normal and a healthy control group of 50 age and gender matched children were included in the study. M-mode echocardiographic, systolic and diastolic functions with PW and tissue Doppler and heart rate variabilities were compared between the two groups. The thalassemia patients were also grouped according to MRT2*, ferritin and left ventricular diastolic diameters to compare the echocardiographic and Holter parameters. Statistical analysis was performed with NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) .

Results: None of the children in the study group had symptomatic congestive heart failure. PW Doppler late diastolic blood flow in pulmonary artery which shows early right ventricular diastolic dysfunction was higher in the thalassemia group when compared with the control group($p=0,01$). Although their systolic and diastolic functions were normal, all the heart rate variability parameters in the thalassemia group were significantly lower than the control group ($p=0,005$). There was no significant relationship between the cardiac dysfunction and serum ferritin levels but the average of cardiac MRT2* values were significantly lower in the group with high ferritin levels . There was no significant difference in the serum ferritin, cardiac dimensions, systolic and diastolic functions and the heart rate variabilites among MRT2* groups ($p>0,05$).

Conclusions: Significant decrease in heart rate variabilities and increase in PW late diastolic flow in pulmonary artery when the systolic and diastolic functions are normal points out that these parameters can be useful in the detection of early cardiac deterioration. Periodic assessment of cardiac evaluations (physical examination, ECG, Holter ECG, Echocardiography), ferritin and MRT2* should be carried out in all thalassemia major patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoglobinopatiler ve bu grubun içinde de talasemiler dünyada ve ülkemizde en sık görülen tek gen hastalıklarıdır. Talasemi sendromları alfa veya beta globin biyosentezinin kalıtsal bozukluklarıdır. Dünya popülasyonunun yaklaşık % 7'si bir globin gen mutasyonu taşıyıcısıdır (1,2). Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalığın sıklığı akraba evliliği ile artmaktadır. Bu nedenle bazı mutasyonlar belli bölgelerde sık görülmektedir. Talasemi ülkemizde en sık Akdeniz bölgesinde görülmekte olup, taşıyıcı sıklığı % 0,7 ile 13,1 arasında değişmektedir. Ülkemizde ortalama β talasemi taşıyıcılığı ise % 2'dir (3).

Talasemide globin azalması hemoglobin tetramerlerinin yapımını azaltır, hipokromi ve mikrositoza neden olur. Tutulmayan globinlerin yapımı normal hızda olduğundan alfa ve beta subünitelerinin dengesiz birikimi oluşur. Eritrosit öncüllerinin artmış apoptozu ve olgun eritrositlerin kısa ömrü nedeniyle etkin olmayan eritropoez mevcuttur (4).

β -talasemili hastalarda kan transfüzyonları ve etkin olmayan eritropoeze bağlı artmış barsak demir emilimi nedeniyle ilerleyici demir birikimi görülür (5). Günümüzde, modern şelasyon tedavileri ile prognoz çok daha iyi olsa da β -talasemide demir birikimi halen morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (6). Demir iyonunun oksijeni indirgemesi nedeniyle, demir birikimi olan durumlardaki proteine bağlı olmayan demir süperoksit anyonlar, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumunu tetikler (7). Bu maddeler proteinleri hasarlayabilir ve hücre membranı ile lizozom ve mitokondri gibi organellerdeki lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak sonuçta hücre ölümü ve ilerleyici organ hasarına neden olabilir. Sonuç olarak demir toksisitesine en hassas olan organlarda kalp yetmezliği, siroz ve endokrin anormallikler gibi ciddi semptomlar görülecektir (8,9).

Konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler bu transfüzyon bağımlı hastalarda ölümün başlıca sebebidir. (10-13). 1960'larda 16 yaşına kadar ulaşan talasemi majorlülü hastalarda kalp yetmezliğinden ölüm %60 iken günümüzde 40'lı yaşlarda hastaların %80'i yaşamaktadır. Kalp yetmezliğinin ana nedenleri, demir birikimi,

anemiye bağlı yüksek kardiyak debi; myokardit, perikardit, kardiyomiyopati gelişimi, aritmiler ve endokrinopatilerdir. Talasemi majorl hastalarda gelişen kalp yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisinde yoğun şelasyon tedavisi, aneminin düzeltilmesi, diüretikler, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri, beta blokerler, inotropik ajanlar, antiaritmikler ve pulmoner basınc düşürücüler kullanılmaktadır (14).

şelasyon tedavisi öncesi dönemde kalp yetersizliği tanısı konulduktan sonraki ilk üç aydaki ölüm oranı %58 iken (15), yakın zamandaki modern tedavi olanaklarıyla kalp yetersizliği tanısı konulduktan sonraki beş yılda sağkalım %50'lere ulaşmıştır (16). Ancak yine de talasemi major hastalarında kalp ile ilgili nedenler ölümlerin %71'inden sorumludur (17).

Çalışmamızın amacı, tedavi sırasında biriken demirin ve konjestif kalp yetmezliğinin erken evrede tespit edilerek uygun takip ve tedavi planının yapılmasıdır. Çalışmamızda hastaların takiplerinde kardiyolojik yönden asemptomatik oldukları dönemde, serum ferritin düzeyleri, MR T2*, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonlar, pulsed wave ve doku Doppler görüntüleme (Dtı) yöntemi ile sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, 2B ve M- mode ekokardiyografi ile ventrikül boyutları , septum ve sol ventrikül duvar kalınlıkları ve 24 saatlik Holter kalp hızı değişkenlikleri (HRV) değerlendirildi, erken kardiyak bozulmayı tespitite hangi verilerden yararlanılabileceği saptanmaya çalışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve Tarihçe

Talasemi sendromları insanda en sık görülen tek gen bozukluğudur ve az sayıda istisna dışında otozomal resesif kalıtılırlar. Dünya popülasyonunun yaklaşık %3'ünün heterozigot beta talasemi taşıyıcısı olduğu ve en fazla yoğunluk Güneydoğu Asya'da olmak üzere tüm dünyada yaklaşık 270 milyon kişinin talasemiler ve diğer hemoglobin varyantları dahil olmak üzere çeşitli mutant beta globin genleri taşıdığı tahmin edilmektedir (18,19). Dünyada her yıl, 300,000'den fazla çocuk ciddi beta globin gen bozuklukları ile doğmakta (20), ve ciddi alfa talasemi hastalığı (HbH, HbH-Constant Spring ve homozigot alfa-0 talasemi) en az bir milyon kişiyi etkilemektedir.

Talasemiler, tüm Akdeniz bölgesi, Ortadoğu, Hindistan ve Okyanusya dahil Güneydoğu Asya'da endemiktir.(19,20) Ayrıca talaseminin, özellikle alfa talaseminin sıklığı Sahra-altı Afrika'da ve bunun sonucu olarak Afro-Amerikan popülasyonda da fazladır. Yine de, talasemi sendromlarının taşıyıcılığının sıklığı oldukça değişkendir. Örneğin, alfa talasemi geninin prevalansı İspanya'da %1'in altında iken Hindistan'daki bazı kabilelerde %80'dir.(20,21) Beta talasemi taşıyıcılığının sıklığı da Akdeniz ülkelerinde %15'e kadar (örneğin Kıbrıs'ta) çıkabilmektedir ve İran ve Irak'ta %5 civarındadır (18,21). Hemoglobin E de dahil edilirse Güneydoğu Asya'nın bazı bölgelerinde nüfusun %50'den fazlası etkilenmiş bulunur.

Halen tartışma konusu olsa da, talasemi sendromlarının özgün coğrafi dağılımının, talasemi taşıyıcısı kişilerde görülen Plasmodium falciparum sıtma enfeksiyonunun etkilerinden koruyuculuk ile ilgili olduğu düşünülmektedir. (21) Böylece homozigot kişilerdeki talasemiye bağlı ve taşıyıcı olmayanlardaki sıtmaya bağlı artmış mortalite heterozigotların sağkalımdaki avantajı ile dengelenmektedir(dengeli polimorfizm).

Talasemi ilk defa 1925'de hayatlarının ilk yıllarında derin anemi ve splenomegali gelişen bebekleri tanımlayan pediatrik Thomas Cooley tarafından tarif

edilmiştir. Daha sonra benzer vakaların görülmesi üzerine bu hereditör hemolitik anemiye Van Jaksch anemisi, splenik anemi, eritroblastozis, Akdeniz anemisi adları verilmiştir. 1936'da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca deniz anlamına gelen "thalassemia" adını vermişlerdir. Daha sonra bu hastalığın yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığı, diğer toplumlarda da bulunduğu tesbit edilmiştir (22)

1960'lı yıllarda talasemili hastaların tedavisinde bilinen tek etkin tedavi yaklaşımı Hb 6-8gr/dl civarında tutulacak şekilde kan transfüzyonları idi. 1970'li yıllarda Wolman ve daha sonra Piomelli tarafından hastaların Hb düzeylerinin 6-8gr/dl yerine daha yüksek düzeylerde tutulması şeklinde transfüzyon rejimleri ile inefektif eritropoezin baskılandığı ve buna bağlı komplikasyonların önlenebileceği şeklinde transfüzyon rejimleri gündeme gelmiştir.

Transfüzyonlara bağlı demir birikimine yönelik şelasyon tedavilerinden desferrioksamın 1970'li yıllarda uygulanmaya başlanmıştır. 1977'li yıllarda desferrioksamının devamlı infüzyon şekline verilmesi tedavileri, ülkemizde de 1980'li yıllardan sonra desferrioksamın tedavisi uygulamaları devreye girmiştir (23-25). Demir şelatör tedavisindeki uyum problemleri nedeniyle oral demir şelatörleri ile ilgili uygulamaların devreye girmesi ile hastaların tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Son yıllarda oral şelatörler ile ilgili çok önemli ülkemizde katıldığı ortak çalışmalar ile önemli gelişmeler olmuştur. (23-25).

1970'li yıllarda lökosit filtreleri ile yapılacak transfüzyonlar ile akut febril reaksiyonlar ve alloimmunizasyonun önleneceği gündeme gelmiştir (23-25). Transfüzyon ve şelasyon tekniklerinde ilerlemelere rağmen hastalar transfüzyonlara bağlı demir yüklenmesi sonucu kalp ve diğer organ yetmezliklerinden kaybedilmekteydiler. Hastaların kaybedilmesine yol açan en sık neden olan kardiyomyopatinin erken tanısında non-invazif demir birikim metodlarının (SQUID-Superconducting Quantum Interface Device, MRI (T2*)) devreye girmesi ile kardiyak demir yükünün belirlenip monitorize edilmesi ve yeni demir şelasyon tedavilerinin geliştirilmesi ile ağır kardiyak hasar ve yetmezlik gelişmeden önce uygun tanı ve tedaviler ile artık bu komplikasyonlar önlenabilmektedir. (23, 25-27).

Hemoglobinopatilerde konvansiyel transfüzyon ve şelasyon tedavileri gibi destek tedavilere ek olarak çok az sayıda kısıtlı grup hastalarda HbF yükseltici ajanlar ile tedavi gündeme gelmiştir (23, 26).

Hemoglobinopatilere tek kûratif tedavi yaklaşımı olan kök hücre transplantasyonu (KHT) ilk 1980’de yapılmış ve dünyada ve ülkemizde 1988’li yıllardan sonra KHT hızla devreye girmiştir. (23-25).

Hemoglobinopatilerde gen tedavisi ile ilgili çalışmalar henüz deneysel aşamadadırlar. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan hemoglobinopatinin eradike edilmesinde dünyaca önerilen en yaygın yöntem prenatal tanıdır. Hemoglobinopatilerde ilk prenatal tanı 1974 yılında yapılmış ve bu hastalıkların sık görüldüğü ülkelerde süratle uygulamaya girmiştir. Prenatal tanı önceleri invitro hemoglobin sentezi kullanılmış, 1981 yılından itibaren DNA incelemesi ile tanı konulmaya başlanmış, 1986 yılından sonra otomatik PCR tekniğinin devreye girmesiyle, DNA yöntemleri ile prenatal tanı invitro hemoglobin sentezinin yerini almıştır.

Ülkemizde prenatal tanı in-vitro Hb sentezi tekniği ile 1981 yılında başlamış ve 1989 yılında da DNA yöntemlerine geçilmiştir. Prenatal tanı tekniklerindeki güncel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak ülkemizde de birkaç merkezde yoğun olarak uygulamaya girmiştir. Türkiye’de prenatal tanı sayısının, beklenen sayıya ulaşmaması toplumun ve sağlık personelinin hemoglobinopatiler ve hemoglobinopatilerde prenatal tanı konması konularında bilinçlendirilmelerinin gerekliliğine işaret etmektedir (23-26, 28-30).

İnvitro fertilizasyon (IVF) tekniği yardımı ile sağlıklı embriyo seçimi yapılarak eğer hasta çocuk varsa HLA uygun emriyo seçimi de yapılarak preimplantasyon genetik tanı (PGT) uygulaması dünyada ilk kez 1998 yılında uygulamaya girmiştir. Ülkemizde de 2000 yılından itibaren ise hemoglobinopatilerde uygulanmaktadır (23, 29).

2.2. Talasemi Sendromları

İnsan hemoglobini oksijen bağlama yeteneği olan hem parçası ile 2 çift globin zincirinden oluşur. (31) (Şekil 1). Yetişkinlerde, kandaki hemoglobinin yaklaşık %97'si 2 alfa ve 2 beta globin zinciri ($\alpha_2\beta_2$) taşıyan hemoglobin A'dır (HbA). Hemoglobinin küçük bir kısmını (%3,5'tan az) beta globin yerine delta globin zincirleri ($\alpha_2\delta_2$) bulunan ve oksijen taşıyamayan HbA2 oluşturur. İnsan embriyosunda oksijenin taşınması, ζ ve ϵ zincirlerinden oluşan embriyonik hemoglobinlerle sağlanır(Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$)). Gebeliğin altıncı haftasından sonra ve fetal hayatın sonuna kadar başlıca hemoglobin HbF'tir ($\alpha_2\gamma_2$) ve sentezi doğumdan sonra azalır. HbA kademeli olarak HbF 'in yerini alır ve 2 yaşına gelindiğinde kandaki hemoglobinin yalnızca yaklaşık %1 kadarı HbF'tir.

Talasemi sendromları, globin zincir sentezini ortadan kaldırarak ya da azaltarak α - ya da non- α zincirlerin dengesiz üretimine neden olan genetik lezyonlar sonucu oluşur (32). Normalde bu zincirler eşit hızda üretilmektedir ancak talasemide mutasyona uğramamış genden sentezlenen fazla globin zincirleri eritroid öncül hücrelerinde kümelenir. Bu durum, β -talasemi ve $\delta\beta$ -talasemilerde α -zincir yığılması, α -talasemilerde ise β -zincir birikmesine yol açar (fetüste γ -zincir)

2.2.1. α –Talasemi

Nokta mutasyonlarında alfa talasemiye yol açabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, vakaların çoğu aynı allelde bir ya da iki α geninin delesyonu sonucu oluşur (33). Talasemi faktörü, dört genden yalnızca bir α -geninin delesyonu olduğunda α^+ talasemi, aynı alleldeki her iki α geninin delesyonu olduğunda ise α^0 talasemi olarak sınıflandırılır. (Şekil 3) (33) α -talasemi taşıyıcılığı, genellikle ya normal bir haplotipin α^+ veya α^0 bir faktör ile birleşmesi ya da α^+ faktör homozigotluğu ile oluşur. Heterozigot α^+ talasemi olan hastalarda genellikle hematolojik anormallik izlenmezken, iki α geninde bozukluk olanlarda hafif mikrositer hipokrom anemi görülür. Hemoglobin H hastalığı, α^+ ve α^0 faktörlerinin birleşik heterozigotluğu

durumunda görülür ve bu hastalarda orta düzeyde mikrositer hemolitik anemi ve splenomegali vardır. Hemoglobin Barts hidrops fetalis genellikle iki $\alpha 0$ faktörünün bir araya gelmesiyle oluşur ve bu durum α -globin sentezinin tamamen yokluğu nedeniyle yaşamla bağdaşmaz- in utero veya doğumdan hemen sonra ölüm olur. α -genlerinde delesyon dışındaki mutasyonlar delesyonla oluşan $\alpha 0$ talasemiyle bir arada olursa etkileşim daha da ciddi olabilir. Bu mutasyonların en sık görüleni Güneydoğu Asya'da sık görülen HbH-HbConstant Spring'dir (33-35).

α -talasemi patofizyolojisi beta talasemiden esas olarak, α -zincir üretiminin bozuk olması sonucunda sentezlenen fazladan β - ve γ -globin zincirlerinin değişik özellikleri nedeniyle farklılık gösterir(8) (Şekil 4). α -globin zincirlerinin aksine β - ve γ -globin zincirleri daha çözünür özelliktedir ve eritrosit öncüllerindeki çökme β -talasemili hastalardakinden çok daha azdır. Bunun yerine, β - ve γ - zincirleri kademeli olarak polimerize olur ve erişkinlerde $\beta 4$ (HbH) ve fetal hayatta $\gamma 4$ (Hb Bart's) tetramerlerini oluştururlar. HbH hastalığı olan kişilerin kordon kanında Hb Bart's oranı %10-20 civarındadır ve erişkinlerde bunun yerini çeşitli oranlarda HbH alır (8). HbH ve Hb Bart's, hem-hem etkileşiminin olmaması ve Bohr etkisi nedeniyle çok yüksek oksijen afinitesine sahiptir ve bunun sonucunda bu hemoglobin tipleri oksijen taşıyıcısı olarak kullanılamaz. α -globin zincirlerinin sentezlenememesi çoğunlukla, üçüncü trimestırda ya da doğumdan kısa süre sonra hipoksiye bağlı ölüme yol açar (33). Bu kişilerin kanındaki hemoglobinin yaklaşık %80'i Hb Bart's; kalanı ise fetüste oksijen taşınmasından sorumlu olan Hb Portland 1'dir (36). HbH gelişmekte olan eritroblastlarda yalnızca bir dereceye kadar birikirken, dolaşımdaki eritrositlerde zaman içinde birikim artar ve hücre membranına yapışarak oksidatif hasar ve membran disfonksiyonuna yol açar (37). Hemoglobin H hastalığı ve hemoglobin Constant Spring olan hastalarda hücre membranı rijiditesi ve stabilitesi artmıştır(38,39,40). Hemoglobin Constant Spring'te hücre membranındaki okside olmuş α zincirleri bu organelin işlevini bozabilir (39) ve artmış rijidite eritrositlerin kılcal damarlardan geçişini geciktirerek fagositozu artırabilir. Bu nedenle, hemoglobin H hastalığında, β -talasemide ön planda olan etkin olmayan eritropoez daha az önem taşıırken ağırlıklı olarak hemolitik anemiyle ilgili özellikler mevcuttur(41).

Hemoglobin H hastalığı genellikle orta/hafif düzeyde kronik hemolitik anemiye yol açar(ortalama Hb yaklaşık 90g/L, MCV 60 fL) ve çoğu hasta tedavisiz gayet iyi seyreder. Fakat daha ciddi vakalar transfüzyon bağımlı olabilir. Anemi doğuştan itibaren mevcuttur ancak tanı gelişme geriliği veya splenomegali bulgusuyla daha sonraki yaşlarda konur. Barsaklardan artmış emilim nedeniyle ilerleyici demir birikimi görülebilir ancak β -talasemide görüldüğü kadar ciddi değildir. Hemoglobin Constant Spring(HbCS) ve HbH hastalığı ile karşılaştırıldığında eritropoezde bozukluk ve anemi daha belirgindir (Hb genellikle 7g/dl civarında)

2.2.2. β -Talasemi

β -globin geninde β -talasemiye yol açabilecek yaklaşık 200 mutasyon tanımlanmıştır ve bunların çoğu nokta mutasyonları ya da birkaç bazdan oluşan küçük insersiyon ya da delesyonlardır (42,43). β -LCR'de delesyonu olan ancak β -globin geninin kendisinin etkilenmediği hastalarda da talasemik fenotipin görülebilmesi bu regülatör bölgenin önemini göstermektedir.

β -globin geni üç ekzon ve iki de ara sekanstan oluşur (Şekil 2). Bazı mutasyonlar β -globin gen sunumunu tamamen ortadan kaldırarak β^0 -talasemiye yol açarken, diğer mutasyonlar β -globin zincir sentezini yalnızca azaltarak β^+ -talasemi oluşturur. β -globin zincir oluşumundaki hemen her mekanizmayı etkileyen mutasyona rastlanmıştır (44,45). Bazı mutasyonlar çok sık, bazıları ise daha az sıklıkta ya da çok nadir görülmektedir. Popülasyon çalışmalarında tüm β -talasemi mutasyonlarından %80'den fazlasını 20 β -talasemi allelinin oluşturduğu ve prevalansı yüksek bölgelerde her popülasyonun kendi özgül mutasyon spektrumu olduğu gösterilmiştir.(43)

β -talasemi allelin heterozigotluğu, yani β -globin genlerinden birinin sağlıklı, diğerinin bozuk olduğu durumlar β -talasemi minör veya β -talasemi taşıyıcılığı olarak tanımlanır. Eritrosit morfolojisinde belirgin anormallikler olan fakat genellikle normal veya hafif anemi ile seyreden asemptomatik bir hastalıktır. Bu hastaların yaşam süreleri normaldir (46). Hemoglobin düzeyi genellikle 9-11g/dl düzeyindedir.

Hemoglobin elektroforezinde, erişkin minör hemoglobini olan HbA2 artmıştır ve genellikle % 3,5-7 arasında değişmektedir (47). Eritrosit sayısı (RBC) yüksek(>5.000.000/mm³), ortalama eritrosit volümü (MCV: 50-70 fL) ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) düşüktür. (47, 48-51)

Ayrıca ‘‘sessiz’’ β -talasemi alleli olan kişiler vardır ve bunlarda heterozigotluk durumunda hiç klinik bulgu görülmez. Bununla beraber; α -talasemi birlikteliği, δ -talasemi ve ciddi demir eksikliği anemisi gibi β -talasemi taşıyıcılığında klinik fenotipi etkileyen ve taşıyıcı taramalarında önemi olan çeşitli faktörler vardır.(45,42). İki β -talasemi allelinin homozigot ya da birleşik heterozigot olduğu hastalarda fenotip genellikle β -talasemi allelinin ciddiyetine bağlıdır ($\beta^0/\beta^0 > \beta^0/\beta^+ > \beta^+/\beta^+$) Akriba evliliğinin sık olduğu toplumlarda pek çok hasta aynı alleli homozigot olarak taşır.

β -talasemi intermedia, talasemi major ve talasemi taşıyıcılığı arasındaki klinik fenotipleri içerir. Bu hastaların çoğunda hafif β^+ talasemi allellerinin homozigotluğu ya da hafif β^+ talasemi ve ciddi β^0 talasemi allelinin birleşik heterozigotluğu vardır. Fenotipin oldukça değişken olması bu sendromun moleküler temelini karmaşıklığını gösterir. Eritroid hiperplaziye bağlı kemik iliği genişlemesi, kemik deformiteleri ve ekstremitelerde tümör kitleleri(genellikle paravertebral) ve artmış barsak demir emilimine bağlı (düzenli transfüzyon olmasalar bile) demir birikimi görülebilir (52) Talasemi majördeki gibi düzenli transfüzyon almaya ihtiyacı olanları belirlemek için bu çocukların büyüme ve gelişmeleri izlenmelidir. Bazı hastalar enfeksiyonlar sırasında ya da pubertede kan transfüzyonuna ihtiyaç duysalar da hastalık oldukça iyi seyrederken bazıları splenektomiden fayda görebilir. Dahası pek çok hastada HbF üretimini artıran hidroksiüre gibi ilaçlar faydalı olabilir (53).

δ -globin genini etkileyen mutasyonlar tanımlanmıştır fakat nadir görülürler ve klinik olarak sessizdirler. Bununla beraber β -talasemi ile birlikte görüldüklerinde HbA2 artışını engelleyerek tanı zorluğuna yol açabileceklerinden önemlidirler.

2.2.2.1. β -Talasemi Majör

β -talasemi’de klinik bulguların çoğu eritrosit öncüllerinde mutant β -globin genleri nedeniyle β -globin zincirlerinin üretiminin azalması ya da yok olması sonucu fazladan α zincirlerin birikmesi sonucu ortaya çıkar (54). γ zincir sentezi doğumdan sonra değişen oranlarda devam eder ancak α zincir üretimini dengelemek için yeterli değildir. α zincirleri kararsız yapıdadır ve eritrosit öncüllerinde birikirler. β -talasemide görülen aneminin mekanizması karmaşıktır. Ana hatlarıyla, kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin artmış apoptozu ve kısalmış eritrosit ömrü ile açıklanabilecek etkin olmayan eritropoeze dayanır. Eritrosit ömrünün kısalması; reaktif oksijen bileşikleri tarafından oluşturulan ve hücre duvarı ve iskeletinde biriken α zincirlerinden açığa çıkan demir, hem ve hemikrom ile arttırılan hücre iskelet hasarından kaynaklanır (Şekil 4) (32,8). β -talasemi majör yenidoğanlar doğduklarında asemptomatikler ve yaşamın ilk altı ayında HbF’in yerini HbA’ya bırakması sonucu semptom vermeye başlarlar. Çocukta kademeli olarak ciddi anemi gelişir ve solukluk, büyüme ve gelişme geriliği başlıca klinik bulgulardır. Anemi, artmış eritropoetin üretimine yol açarak (etkisiz olsa da) eritropoetik kemik iliği aktivitesinin artış ve genişlemesine, bu da osteopeni, osteoporoz, kompakt kemiğin incelmesi ve kemik hipertrofisi gibi iskelet anormalliklerine ve yüz ve kafatası deformitelerine yol açar (Şekil 4) (8,55). β -talasemi major hastalarında plazma demirinin devir daiminin 10 katından fazlasına kadar arttırılabilmesi artmış eritropoetik alanın bir göstergesidir (56). Bazı hastalardaki özellikle akciğerler ve omurilik yakınında ektramedüller eritropoetik aktivite artışı meduller kompresyon sendromuna yol açabilir. Ayrıca ektramedüller hematopoez karaciğer ve dalakta büyümeye ve hipersplenizm semptomlarına yol açar. Fakat hemoliz ve kırmızı pulpada eritrositlerin tutulması gibi faktörlerin de katkısı olabilir (8). Çoğu hastada splenomegali ve genişlemiş kemik iliği alanında kanın şant yapması nedeniyle plazma hacmi genişlemiştir bu da hemodilüsyon yaparak anemiye katkıda bulunur. Kronik anemi kronik hipoksemiye neden olacak ve bu durum artmış plazma hacmi ile birleştiğinde kısa zamanda kalp yetmezliği gelişimine yol açacak; tedavisiz hastalarda birkaç yıl içinde ölümle sonuçlanacaktır. Tedavi almayan çocuklarda enfeksiyon bir diğer sık görülen ölüm sebebidir.

β -talasemide aneminin derecesi eritrosit öncüllerinde α zincirleri ile γ ve β -zincirleri arasındaki dengesizliğin derecesine bağlıdır. HbF'in genellikle artmış bulunması muhtemelen, artmış eritropoezde HbF içeren hücrelerin (F hücreleri) sağkalımının fazla olması ve "stres" eritropoeze karşı artmış γ zincir üretiminin sonucudur (57,58). β -globin gen kümesiyle ilişkili veya ilişkisiz başka kalıtsal faktörler de γ -zincir üretimini etkileyebilir ve bu yüzden β -talasemi fenotipinin ciddiyeti üzerinde önemli etkileri vardır.

2.2.2.1.1. β -Talasemide Tedavi

Talasemi major tedavisinin temelini her iki ila dört haftada bir yapılan düzenli transfüzyonlar oluşturur. Transfüzyonun birincil amacı aneminin düzeltilmesi, eritropoezin baskılanması ve gastrointestinal yoldan demir emiliminin azaltılmasıdır. Fakat düzenli kan transfüzyonu yapılacak hastanın seçiminde dikkatli olunması önemlidir. Yukarıda bahsedildiği gibi genotip ve fenotip arasında sıkı bir korelasyon yoktur. Yine de genotip transfüzyon bağımlılığı ihtimali hakkında fikir verecektir ve mutasyon tipinin belirlenmesi önerilir. Düzenli transfüzyon tedavisine başlama kararı klinik duruma göre verilmelidir. Hastanın hemoglobin konsantrasyonu normal büyüme ve gelişmeyi sağlayabilecek ve kemik deformitelerine yol açan kemik iliği genişlemesini ve kronik hipoksiyi önleyecek seviyede tutulmalıdır. Transfüzyon programının başlatılmasının gerektiğini gösteren belirli bir hemoglobin konsantrasyonu ortaya konulması mümkün değildir çünkü bu değer kişiye göre değişmektedir. Fakat genellikle hemoglobin düzeyi 7g/dl altında olduğunda klinik bulgular ortaya çıkar ve çoğu çocuğun düzenli transfüzyona ihtiyacı vardır.

Transfüzyon programına başlamadan önce çocukta otoimmünizasyon riskini en aza indirmek için geniş bir eritrosit antijen tipleme yapılmalıdır(en azından ABO, Rh (D, C, c, E, e) ve Kell, ancak tercihen daha da ayrıntılı fenotipleme). Güvenli, uygun ve taze, lökositleri filtrelenmiş eritrosit verilmesi için mümkün olduğunca çaba gösterilmelidir. Hastalar yeni otoantikor gelişimi ve transfüzyona bağlı enfeksiyonların gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Günümüzde pek çok β -talasemi hastasında kronik Hepatit C enfeksiyonu mevcuttur.

Transfüzyon programı yapılırken, eritropoezin baskılanması ve kan transfüzyonlarından kaynaklanan demir birikimi arasında bir denge sağlanmasına dikkat edilmelidir. Çoğu hasta için en uygun transfüzyon öncesi hemoglobin hedefi 9-10,5 g/dl'dir (59,60). Bazı önerilerde (WHO) yaklaşık 11,5g/dl hemoglobin konsantrasyonu üzerinde durulmaktadır. Bu değer genellikle üç ila dört haftada bir transfüzyon ile sağlanabilir. Transfüzyonların kısa aralıklarla yapılması yıllık kan ihtiyacını azaltabilir ancak transfüzyon sıklığında sosyal faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaya yapılan her transfüzyon dikkatle kaydedilmeli ve verilen yıllık total eritrosit hacmi hesaplanmalıdır. Yıllık verilen miktar 200-220 ml/kg/yıl eritrositin üzerinde ise otoantikör gelişimi ya da splenektomi ihtiyacı olabileceği düşünülmelidir(61).

Septisemi riski nedeniyle 6-8 yaş altındaki çocuklarda splenektomiden kaçınılmalıdır. Büyük bir dalak hipersplenizm sonucunda lökopeni, trombositopeni ve travmatik rüptür için artmış risk oluşturur. Öte yandan, splenektomi ameliyattan hemen sonraki dönemde tromboz ve tromboz riski taşır ve muhtemelen hayat boyu süren artmış tromboembolik komplikasyon riskini de beraberinde getirir (62).

2.2.2.1.1.1. Demir yığılması tedavisi

İnsanda fazladan demirin atılımı için etkin bir mekanizma bulunmadığından düzenli eritrosit transfüzyonu kısa sürede demir birikimine yol açar. Dahası yetersiz transfüzyon yapılan ya da transfüzyon yapılmayan talasemi majör ve intermedia hastalarında demirin barsaklardan emilimi de artmıştır. Transferine bağlı olmayan demir toksik oksijen radikalleri üretimine yol açar (7) ve sonuçta tedavisiz demir yığılması 10-20 yıl içinde, genellikle kalp yetmezliği veya aritmilere bağlı olarak ölümcül olabilir. Demir ayrıca pek çok diğer dokuya, örneğin karaciğer ve endokrin organlara da toksiktir. En sık karşılaşılan endokrin problemler, gecikmiş puberte, sekonder amenore, glukoz intoleransı, diyabet, hipogonadik hipogonadizm, hipoparatiroidi ve hipotiroididir (9,63).

Talasemi hastalarının izleminde demir birikiminin izlemi büyük öneme sahiptir. Serum ferritin düzeyi vücuttaki demir depo durumunu gösterir ve total vücut

demir düzeyinin izlenmesinde en kolay yöntemdir. Ancak serum ferritin konsantrasyonları karaciğer hastalığı, vitamin C yetersizliği ve inflamasyon gibi birtakım faktörlerden etkilenir ve enfeksiyonlarla da önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Serum ferritin düzeyi zaman içindeki gidişatın gözlenmesi açısından düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Karaciğer demir düzeyleri karaciğer biyopsisi ile ölçülebilir ve “mg/g kuru ağırlık” olarak ifade edilir. 7 mg/g kuru ağırlık altındaki değerler genellikle kabul edilebilir düzeyde şelasyon tedavisi verildiğini gösterirken, 15 mg/g kuru ağırlık üzerindeki değerler karaciğer ve kardiyak komplikasyonlar için yüksek risk varlığına işaret eder (64,65). Bu bağlamda, karaciğerdeki demir depolanmasının özellikle sirozlu hastalarda düzensiz dağılmış olabileceği belirtilmelidir. MR görüntüleme de karaciğer ve kalpteki demirin ölçümü için invaziv olmayan bir teknik olarak kullanılabilir. Miyokardın demir içeriği arttığında kardiyak demir düzeyini ölçmek için kullanılan bir parametre olan miyokard T2* değeri azalır(66,67). Değişik organlardaki demir depolanması hastalar arasında değişkenlik gösterir ve bazılarında bir dokuda diğerine göre orantısız demir birikimi görülebilir (ör.: karaciğerdeki demir yükü miyokard demir yüküyle örtüşmeyebilir).

Desferrioxamin, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında en çok kullanılan şelatördür. Barsaktan emilimi iyi olmadığı için parenteral yoldan, genellikle subkutan yolla 8-12 saat boyunca, haftada 5-6 kez kullanılması gerekir. İnfüzyon süresi uzadıkça şelasyon işleminin verimliliği artar. İlacın yalnızca küçük bir kısmı demire bağlanır ve idrar ve dışkı ile atılır. Standart tavsiye edilen doz 20-40 mg/kg, tercihen pompa ile 12 saatlik subkutan infüzyon ile haftada 5-6 gün uygulanmasıdır (6). Doz ayarlaması serum ferritin düzeyine göre yapılır ve düzey 1000mcg/L civarında, veya “terapötik indeks”e (ortalama günlük desferrioksamin dozunun(mg/kg) ferritin düzeyine(mg/L) bölünmesiyle elde edilir; günlük doz her infüzyondaki dozun haftalık doz sayısı ile çarpılarak yediye bölünmesiyle hesaplanır) göre < 0,025 değerinin altında olmalıdır (68). Şelatlanabilecek demiri arttıracığından 2-3 mg/kg dozunda C vitamini infüzyon sırasında uygulanmalıdır. Ciddi demir yükü olan çocuklarda sürekli intravenöz desferrioksamin infüzyonu şelasyonun yoğunlaştırılması için kullanılabilir. Desferrioksamin infüzyon uygulaması zor ve zaman alan bir uygulamadır ve bu konuda uzman hemşire ve sağlık ekibi tarafından hasta ve ailesine sürekli eğitim ve destek sağlanmalıdır. Yüksek doz

desferrioksaminin yan etkileri sensörinöral işitme kaybı, retina hasarı (gece görüşü), vertebra displazisi gibi kemik gelişim anomalileri ve bilinmeyen nedenlerle oluşan Yersinia ve Klebsiella enfeksiyonlarıdır (6,60).

Talasemide ayrıca oral şelatör deferipron da kullanılabilir. Deferipron başlıca idrar yoluyla atılmaktadır. Yakın zamanda edinilen bilgilere göre deferipron miyokarddan demirin atılmasında desferrioksaminden daha etkin görünmektedir (69-72). Bu ilaç genellikle 75mg/kg/gün, üç dozda uygulanır. İdeal şelasyon tedavisinin desferrioksamin ve deferipronun kombine olarak uygulanmasıyla sağlanabileceği yönündeki bulgular artmaktadır(70,73). Bu yaklaşımın dayanak noktası deferipronun hücre membranını geçerek intraselüler demiri bağlayabilen küçük bir molekül olması ve sonrasında demiri hücre dışına ve plazmaya çıkararak atılım için desferrioksamine aktarmasıdır (74). Ayrıca bu iki şelatörün kombine kullanımı ilaçların doza bağlı yan etkilerinin azaltılmasını ve tedavi uyumunun artırılmasını da sağlayabilir. Deferipronun temel yan etkisi agranülositoz (<%1), nötropeni, artralji ve gastrointestinal semptomlardır. Bir diğer oral şelatör ajan ise deferasirokstur (75,76). Neredeyse tamamı dışkı ile, %0,1'den daha azı idrar içinde elimine edilir (77). Serum ferritin ve karaciğer demiri üzerine etkinliği doğrulanmıştır (76,78). Miyokardiyal T2* üzerindeki etkilerle ilgili retrospektif bir analizde, daha önce anormal T2* değerlerine sahip hastaların önemli bir kısmında T2*'da iyileşmeye işaret edilmiştir (79). Normal LVEF değerlerine sahip hastalarda bir yıl içinde bu değerlerde bir değişiklik gözlenmemiştir (80). Hem kalp fonksiyonu hem de kalp demiri üzerindeki resmi prospektif çalışmalar halen devam etmektedir. Deferasiroks ve desferrioksamini memnuniyet ve kullanım kolaylığı açısından karşılaştıran çalışmalarda, anlamlı düzeyde ve sürekli olarak deferasiroksun tercih edildiği gösterilmiştir (78). Önerilen doz uygulaması 20-30mg/kg/gün, tek dozdur. İlacın başlıca istenmeyen etkileri gastrointestinal etkiler, cilt döküntüleri, serum kreatinin düzeyindeki artışlardır.

2.2.2.1.1.2. Kemik iliği nakli

Kemik iliği nakli talasemide kesin tedavi yöntemidir. Hepatosplenomegali, portal fibroz ve şelasyon tedavilerine uyumun iyi olmaması sağkalım ve hastalıksız sağkalım ihtimali ile ilişkili en önemli üç risk faktörüdür (81). Prognoz, risk grubu I (risk faktörü yok) olan küçük çocuklarda HLA-uyumlu kardeşten nakil yapıldığında en iyi ve risk grubu III (her üç risk faktörü de mevcut) olan yetişkinlerde en kötüdür. HLA uyumlu kardeşten nakil yapılan çocuklardan elde edilen veriler I, II ve III risk gruplarında hastalıksız sağkalım ihtimalinin sırasıyla %87, %85 ve %80 olduğunu göstermektedir; yetişkinlerde bu tür nakillerin başarısı daha düşüktür (82). Kemik iliği naklinde yeni yaklaşımlar kordon kanından kök hücre naklini içerir ve sonuçlar umut vericidir (83,84,85). Intrauterin transplantasyon deneme aşamasındadır (86).

Hemoglobinopatiler gen tedavisi için ideal adaylardır. Günümüzde klinisyenler globin genlerini kemik iliğine yerleştirebilmekte ve ekspresyonlarını regüle edebilmektedir.(87) Anormal beta globin geni tedavisi halen aktif olarak araştırılmaktadır (88).

2.2.2.1.2. Eradikasyon ve Prenatal tanı

Talasemi minörün gerçek önemi genetik danışmanlık açısındanadır. Anne ve babada talasemi minör varsa doğacak çocukların %25'inin homozigot ve talasemi major olma riski vardır (Tablo 5). Günümüzde prenatal tanı konulabilmekte ve medikal abortus uygulanabilmektedir(88). Hastalığın eradikasyonu için hastalığın insidansının yüksek olduğu bölgelerde, evlenecek olan çiftlerin talasemi taşıyıcılığı açısından taranmaları ve taşıyıcı saptananların eğitimi, genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmesi önemlidir. Konferanslar, seminer ve kongreler ile insidansın yoğun olduğu bölgelerdeki halk ve tıp mensupları bilgilendirilmelidir. Beta talasemili çocuk doğumları; talasemi taşıyıcılarının bulunması ve taşıyıcı olduğu bilinen evliliklerde hamileliğin ilk döneminde Prenatal Tanı Merkezlerine başvurmalarını sağlamak ile önlenabilir. İlk kez 1975 yılında gebeliğin 18-22

haftaları arasında fetal kan örneği alınarak in vitro hemoglobin zincir sentezi ile t/b oranı bakılarak prenatal tanı konulmuştur. Ancak, son yıllarda DNA analiz yöntemleri ile fetal koryon vilusu örneklerinden DNA izole edilerek beta talasemi mutasyonları incelenmektedir. Bu yöntemlerin avantajı, gebeliğin 9.-10. haftalarında uygulanabilir olmalarıdır (89).

2.2.2.1.3. Tedavinin izlemi

Kronik kan transfüzyonu yapılan bir talasemi hastasında sürekli olarak hem klinik durumun hem de tedavinin izlemi önemlidir. Transfüzyon öncesi periferik yaymada her 100 BK sayısına karşılık çekirdekli eritrosit sayısı 5 altında ise, normal gelişme sağlanmış ise, yıllık kemik grafileri takibinde kemik iliği alanı genişlememiş ise transfüzyon uygulaması başarılıdır (90,91). Her defasında verilen KK miktarı, her transfüzyon öncesi ve sonrası Hb düzeyi kayıt edilir. Eğer hemoglobin beklenenden daha fazla bir hızla düşüyorsa şu nedenler araştırılmalıdır: 1.Eritrositlere karşı alloimmunizasyon 2.Hipersplenizm ve/veya Hepatomegali 3.Kanın kalitesinde yetersizlik, eritrositlerin yaşam ömrü kısa, fonksiyonları daha etkin. 4.Kanama (Örn. gastrointestinal sistemden) 5.Enfeksiyona bağlı eritrosit yıkımının artması (Örn. Sıtma) Ayrıca yıllık ortalama Hb düzeyi kayıt edilir, KK miktarı ml/kg hesaplanır, eğer 200ml/kg/yıl aşmış ise nedeni araştırılmalıdır (92).

İzlemde hastanın yaşına, klinik durumuna, uygulanan tedaviye, tedavi uyumuna ve sağlık sisteminin kalitesine göre değişen çeşitli testler uygun olabilir. Aşağıda günümüzde izlenmesi gereken bazı parametreler sıralanmıştır (67,93) :

- Çocuklar – büyüme ve gelişme (puberte), hipogonadizm
- Demir birikimi – serum feritini, karaciğer biyopsisi ile demir ölçümü, MRI karaciğer ve miyokard T2*
- Kalp fonksiyon testleri
- Endokrin izlem – glukoz tolerans testi, tiroid and paratiroid testleri ve hipogonadizm
- Kemik kitlesi – kemik dansitometre

- Tedavi yan etkileri – odyometri, oftalmolojik muayene, hepatit ve HIV taraması, ve plazma çinko düzeyi analizi

Gelecekte muhtemelen, beyindeki demir depolanmasına daha çok odaklanılacaktır (94).

Talasemi majörde prognoz yeni şelatörler ve kök hücre nakli gibi modern tedavi olanaklarının ulaşılabilirliğine göre değişmektedir (74,76,82,95). Yeterli transfüzyon ve şelasyon tedavisi ile hastalar iyi bir şekilde gelişebilir ve yetişkin yaşlara ulaşabilir (64,95).

2.3. Talasemide Artmış Demir Yükü

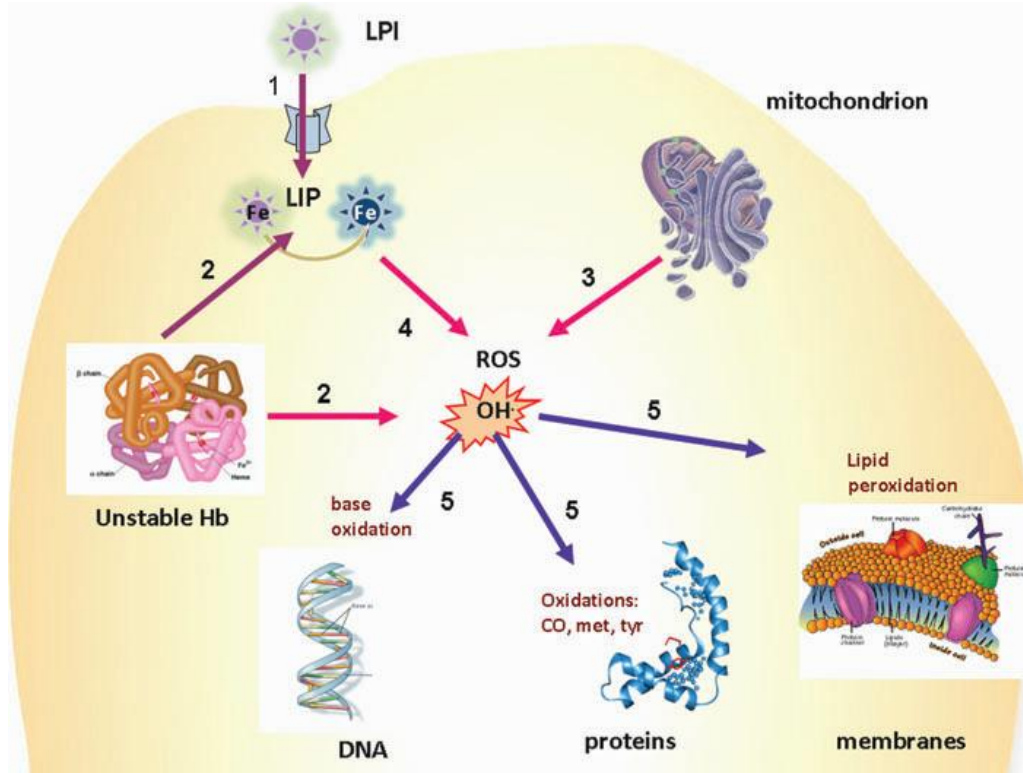
Talasemide artmış demir yükü, demirin gastrointestinal sistemden artmış emilimi(96) ve düzenli olarak yapılan kan transfüzyonlarına bağlıdır. Demirin emilimi hepsidin tarafından düzenlenir. Hepsidin karaciğerdeki üretiminin ardından (97), dolaşıma katılarak (98) emilim yapan enterositler ve ayrıca makrofajlar, hepatositler ve plasenta hücreleri gibi hücrelerin yüzeyinde bulunan bir eksporter olan ferroproteine bağlanır. Bu bağlanma sonucu ferroprotein hücre içine girerek yıkılır ve sonuçta bu hücrelerden demirin çıkışı azalır (99). Hepsidin üretimi vücudun demir düzeyine göre düzenlenir; sağlıklı kişilerde demir birikimi durumunda artarak (100) barsaktan demir emilimini azaltır.

Ancak talasemide demir yüklenmesine rağmen hepsidin seviyeleri düşüktür. İnsandaki beta talaseminin bir fare modelinde, homozigot farelerin karaciğerinde hepsidin mRNA düzeyleri heterozigot farelere göre düşük ve her ikisi de normal farelerden düşük saptanmıştır (101). Talasemideki düşük hepsidin düzeyleri, demir ihtiyacını arttıran artmış hematopoetik aktivite ile açıklanabilir. Gerçekten de fare karaciğerindeki hepsidin düzeyi, hemoliz, kanama, hipoksi ve eritropoetin maruziyeti durumlarında azalma göstermiştir (102). Bu durumu sağlayan; genişlemiş eritroid kompartımandan kaynaklanan ve hepsidin düzeyini azaltarak talasemideki demir yüküne katkıda bulunan, transforming growth factor-beta ailesinin bir üyesi olan growth differentiation factor 15 (GDF 15) olabilir (103).

Hepsidin düzeyinin azalmasının bir serum faktörüne bağlı olup olmadığının anlaşılması için bir insan hepatik hücre dizisi HepG'nin hepsidin düzeyi üzerinde talasemik insan serumunun etkisi test edilmiştir. Sonuçta talasemik serum varlığında hepsidin düzeyi sağlıklı kişilerin serumuna göre anlamlı biçimde azalmıştır. Aksine, demir yükü olan hemakromatozlu hastalarda, beklendiği üzere, karaciğer hücrelerinde hepsidin artmış olduğu görülmüştür (104).

Plazmadaki demirin çoğu, demirin hücreler tarafından yüzeylerindeki transferin reseptörleri ile alımını sağlayan bir taşıyıcı protein olan transferine bağlı bulunur. Fakat demir yükü artmış olan patolojik durumlarda, plazma demir düzeyleri transferinin bağlama kapasitesini aştığında, transferine bağlı olmayan demir (NTBI) olarak birikir. NTBI'nin bir kısmı redoks döngüsüne girebilen labil plazma demiri (LPI)'dir. Demirin bu formu, çeşitli yollarla olgun eritrositler ve gelişmekte olan eritrosit öncülleri gibi hücrelere girerek demirin başlıca intraselüler zararlarının bir ölçüde sorumlusu olabilir.

Eritroid hücrelerde demirin çoğu Hb formunda iken bir kısmı da redox-aktif labil demir formundadır. Talasemide, hücre içindeki redoks-aktif form olan labil demir havuzu (LIP) olgun eritrositler ve eritrosit öncüllerinde artmış bulunur (105). Bu durum; öncüllerde demir yüklü plazmadan demirin artmış alımına bağlı görülen anormal demir döngüsü, azalmış Hb üretimine bağlı azalmış demir kullanımı ve stabil olmayan Hb komponentlerinin yıkımına bağlı olabilir. Ayrıca, olgun eritrositler, plazmadan LPI'yi alarak kendi labil demir havuzlarına (LIP) katabilir. Bu hücrelerdeki artmış LIP, antioksidan kapasitelerini aşarak oksidatif strese yol açan reaktif oksijen bileşiklerinin artışına ve sonuçta çeşitli hücre bileşenlerinin zarar görmesine yol açar (Şekil 1).



Şekil 1: Talasemide serbest demir bileşiklerinin oksidatif stres ve hücre hasarı oluşumundaki rolü. 1-Labil plazma demiri(LPI), demir birikimi olan talasemi hastalarının kanından hücrelere girer ve labil demir havuzu (LIP) olarak birikir. 2-Anstabil hemoglobin, eritroid hücrelerde LIP birikimine, reaktif oksijen bileşikleri (ROS) oluşumuna katkıda bulunur. 3-Normalde hücredeki ROS'un çoğu mitokondride enerji üretimi sırasında oluşur, ancak 4- talasemide artmış LIP, ROS oluşumunu hızlandırır. 5-ROS, ve özellikle reaktif OH• radikalleri, hücresel DNA, protein, ve lipidleri değişime uğratır (362).

Plazma membranı ve mitokondri gibi internal organel membranlarındaki fosfolipidlerin oksidasyonu membran fonksiyonunu bozar. Ayrıca lipid peroksidasyonu toksisiteye yol açabilecek ilave reaktif bileşikler oluşturur (ör. ,4-hydroxynonenal ve malonaldehyde) (106). Bu bileşikler kollajen genlerinin sunumunu artırarak fibrojenizi teşvik edebilir (107,108). Ayrıca stellate (yıldızsı) hücrelerde otokrin TGFβ-1 üretimi de fibrojenizle ilişkilidir (109).

Hücreler, reaktif oksijen bileşiklerinin olumsuz etkilerinden korunmak için bu bileşikler metabolik yolla ortadan kaldıran suda veya yağda çözünen antioksidanlar ya da enzimler taşır (110). Antioksidanlar, reaktif oksijen bileşiklerinin prooksidan

etki ve zararlarını önleme kapasiteleri ile tanımlanır. Beslenmeyle edinilen antioksidanlar bitkilerden elde edilmiş flavonoidler ve polifenolik bileşiklerdir. Bunlar arasında suda çözünen (ör. ,askorbat) veya lipid fazında (ör., vitamin E) antioksidanlar bulunur (111).

Talasemide oksidatif stresin artmış olması nedeniyle hidrofilik ve hidrofobik antioksidanların düzeylerinde azalma izlenir (112). Homozigot beta talasemi hastalarında E vitamini sıklıkla azalmış bulunduğundan(113) bu hastalara E vitamini desteği verilmesiyle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, heterozigot hastalarda yüksek doz E vitamininin eritrositlerde lipid peroksidasyonunu azalttığı ve eritrosit ömrünü uzattığı gösterilmiştir (114). Diğer çalışmalarda, plazma antioksidan/oksidan dengesinde, LDL oksidasyonunda(115) ve eritrositlerdeki bozulmuş ozmotik fragilitede (116) düzelme gösterilmiştir. E vitamininin parenteral uygulanmasının oral yoldan daha etkili olduğu gösterilmiştir (117). Fakat bu çalışmaların çoğunda Hb konsantrasyonu ve transfüzyon ihtiyacı gibi klinik parametrelerde anlamlı düzelmeler gösterilememiştir.

2.3.1. Kalpte demir birikimi

Sağlıklı bir popülasyonda vücutta demir deposu nadiren 2000 mg'ı aşar. Fazla demirin atılması için etkin bir mekanizma olmadığından tekrarlayan kan transfüzyonlarının demir birikimine yol açması kaçınılmazdır. 420 ml donör kanından elde edilen bir ünite eritrosit yaklaşık 200 mg demir içerir (bir ml tam kanda 0,47 mg demir veya bir ml saf eritrositte 1,16 mg demir). Talasemi majörde yüklenmenin ortalama hızı 0,4 mg/kg/gün'dür ancak bu değer oldukça değişkendir ve hastaların % 20'sinde <0,3 mg/kg/gün, % 60'ında 0,3-0,5 mg/kg/gün ve diğer %20'sinde ise >0,5 mg/kg/gün birikim olur (118). Dolayısıyla 70-kg ağırlığında bir yetişkinde, şelasyon tedavisi uygulanmazsa yılda 10 gramdan fazla demir birikecektir.

Şelasyon verilmediğinde, demire bağlı kalp yetmezliği nedeniyle yaşamın ikinci dekadından itibaren ölüm sıktır (119-121). Şelasyon tedavisi öncesi dönemlerde yapılan postmortem incelemelerde, değişik dokulardaki demir

konsantrasyonlarında çarpıcı farklılıklar olduğu; karaciğer, kalp ve endokrin bezlerde yüksek, çizgili kasta çok düşük konsantrasyonda bulunduğu ve beyin ve sinir dokusunda hiç bulunmadığı saptanmıştır (122). Plazmadaki transferine bağlı olmayan demirin (NTBI), demir birikiminin patofizyolojisindeki önemi, direk serbest radikal oluşturma özelliği kadar dokularda demiri biriktirme paterninden de kaynaklanmaktadır (123). Deneysel modellerde NTBI, hepatositler (124) ve miyositler tarafından transferine bağlı demirin 200 katı hızla emilmekte (125) ve bu da serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, organel disfonksiyonu ve miyositlerde anormal ritmisiteye yol açmaktadır (125,126). NTBI'nın neden özellikle bazı dokulara alındığı tamamen anlaşılabilmiş değildir ancak L- tipi kalsiyum kanalları (127) ve çinko taşıyıcıların katkısı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (128).

Kalpte demir birikimi şelasyon tedavisi verilmediğinde yaklaşık 70-100 ünite kan (14-20 gr demir) transfüzyonundan sonra gelişir (129,130). Talasemi majörde ölümcül kardiyomiyopati oluşmasına yol açabilecek risk faktörleri, şelasyon tedavisinin geç başlanması (121,131), 10 yıl veya daha fazla süre ile ferritin düzeyinin 2500mcg/L altında tutulamamış olması (132,133), demir konsantrasyonunun 15 mg Hg dw (kuru ağırlık) altında tutulamaması (121), desferrioksamin tedavisine uyumsuzluk (121), ejeksiyon fraksiyonunun referans değerlerin altına düşmesi (131), ve miyokard T2*'nin 10 ms altında olmasıdır (134).

2.4. Talasemide Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu Yapan Etkenler

2.4.1. Talasemide İndirek Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu Yapan Etkenler

2.4.1.1. Enfeksiyonlar:

Bu hastalarda herhangi bir önemli enfeksiyon, özellikle altta yatan diğer kardiyak patolojilerin varlığında kardiyak yetmezliği arttırabilir. Beta talasemide immün sistemde bozukluk vardır (135-138) ve hastalar enfeksiyonlara daha

eğilimlidir. Ayrıca, Yersinia ve Klebsiella gibi siderofor bakteriler çoğalma için demire ihtiyaç duyarlar ve transfüzyonla demir birikimi olan hastalardaki mikroçevrede iyi gelişirler (137). Demir yükünün, immün mekanizmaların enfeksiyöz organizmaların gelişimine izin verecek şekilde bozulmasında temel faktör olduğu düşünülmektedir (136). Bu mekanizmalar ayrıca, özellikle viral enfeksiyonlar açısından önemli olan, talasemilerdeki immüngenetik profil değişikliklerinden de etkilenebilir (138). İki önemli kardiyak komplikasyon, perikardit ve miyokardit, demire bağlı viral enfeksiyon yatkınlığı ile ilişkilidir. Geçmişte, şelasyonun kullanılmadığı dönemde, talasemi majör hastalarında perikardite oldukça sık (% 50) rastlanmaktaydı (139). Günümüzde, şelasyon tedavisi kullanımıyla oldukça nadir görülmektedir (% 5) (140). Benzer şekilde, sol ventrikül fonksiyonu azalmış talasemi majör hastalarında bildirilen miyokardit (141) de büyük olasılıkla demir yüküne bağlı görünmektedir. Lenfositik infiltrasyonla gösterilen histolojik enfeksiyon bulguları olsa da, yakın zamanda elde kardiyak MR ile elde edilen bulgulara göre sol ventrikül yetmezliği yalnızca artmış demir birikimi durumunda gelişmektedir (142,143,144). Kalpte demir birikimi olmadan viral miyokardit nadiren görülebilir ve normal popülasyondaki kişilerle benzer klinik sonuçları olabilir.

2.4.1.2. Aritmiler:

Demir bağlı kardiyak toksisitede, ekstra atrial ve ventriküler atımlar, paroksizmal atrial taşikardi, flutter veya fibrilasyon gibi aritmiler sıklıkla görülür. Kalbin artmış debisi de daha düşük bir oranda aritmilere bağlı olabilir. Hayatı tehdit eden ventrikül taşikardisi nadirdir ve ve sıklıkla azalmış sol ventrikül fonksiyonu ile ilişkilidir. Kısa süreli nonspesifik ventrikül taşikardisi oldukça sıktır ve demir artışıyla sıklığı artar (145). Bu aritmilerin bir kısmı, daha önce belirgin sol ventrikül disfonksiyonu olmayan talasemi majör hastalarında, konjestif kalp yetmezliğini veya kalp fonksiyonunun azalmasını tetikleyebilir.

2.4.1.3. Endokrin Anormallikler:

Talasemide görülen endokrin anormalliklerden hipotiroidizm ve diabetes mellitusun kalp fonksiyonu üzerinde önemli etkileri olabilir (146). Hipotiroidizm, perikardiyal efüzyonu, azalmış sol ventrikül fonksiyonunu, bradikardiyi ve artmış periferel vasküler direnci arttırabilir. Diyabetin başlangıcı çoğunlukla kardiyak disfonksiyonun görülmesi ile ilişkilidir. Bu durumla uyumlu olarak yakın zamanda pankreatik demir birikiminin karaciğer değil kardiyak demir birikimi ile paralel olduğu gösterilmiştir (147). Kronik hiperglisemi özellikle kalp olmak üzere pek çok organda oksidatif stres oluşturur. Gizli ya da aşikar hipoparatiroididen kaynaklanan hipokalsemi de kalp disfonksiyonunu arttırabilir.

2.4.1.4. Vasküler Tutulum (afterload) ve Elastik Doku Anormallikleri:

Talasemide sistemik arteryel tutulum yakın zamanda klinik, fonksiyonel (148) ve anatomik (149) çalışmalarla gösterilmiştir ve kalbin ard yükü etkileyerek kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişiminde rol oynar. Bu hasarda hemoliz ve demir birikimi -büyük olasılıkla labil plazma demiri (LPI) aracılığıyla- rol oynar. Hemoliz sırasında açığa çıkan serbest hem ve eritrosit membran elemanlarının nitrik oksit ve arjinin üzerinde negatif etkisinin olduğu ve bunun da vazokonstriksiyonu arttırdığı bildirilmiştir (150). Aynı zamanda endotel disfonksiyonunu arttırarak nitrik oksitin daha da azalmasına ve yaygın elastik doku hasarına yol açarlar (151). Öte yandan, arter duvarında elastik lamina ve adventisyada görülen dejeneratif lezyonlar damarı nabız basıncı artışlarıyla dilatasyona daha yatkın hale getirir. Son olarak bu hastalarda, arteryel tutulumun fonksiyonel komponenti incelenmiş ve endotel disfonksiyonu ile birlikte arteryel sertleşme görülmüş ve bu durum sık görülen iki patojen mekanizmaya, yani hemoliz ve demir yüküne bağlanmıştır (148,152).

2.4.1.5. Artmış Kardiyak Debinin Etkisi:

Talasemi hastalarında hastalığa bağlı artmış kalp debisi, kalbin iş yükünü arttırarak kardiyak işlev bozukluğuna katkıda bulunur. Anemi ve kemik iliğinin genişlemesi bir arada volüm yüküne yol açar ve bu da artmış kontraktilite gerektirir (Frank-Starling Yasası). Normal kişilerde, 8-10g/dl arasındaki Hb düzeyleri dinlenme halindeki kalp debisini etkilemez (153,154). Fakat talasemi majör hastalarında, hatta transfüzyon durumu iyi (transfüzyon öncesi Hb düzeyi 9,5g/dl üzerinde) ve kemik iliği aktivitesi çok iyi baskılanmış ve ortalama Hb düzeyi 11,3g/dl olanlarda bile bir derece artmış kalp debisi izlenir (Kardiyak indeks talasemi majörde $4.3 \pm 0.9/3$ normal kişilerde 3.8 ± 0.8 $P < .01$) (140). Kalp debisi yüksek kişilerde kalbin sistolik fonksiyon indeksi ve ejeksiyon fraksiyonunun normal kişilere göre yüksek olması beklenir. Bu yüzden talasemi hastalarında, hatta iyi transfüze olanlarda bile, normal sol ventrikül EF'nin %60 üzerinde olması (155,156) ve her hasta için EF değerlendirilirken kardiyak debi artışının göz önünde bulundurulması önerilmektedir (157). Yeterli transfüzyon almayan hastalarda kardiyak debi artışı daha da fazla olacaktır.

Etkin olmayan hematopoeze bağlı kronik hemolitik anemi tüm talasemi sendromlarının ortak özelliğidir (158). Kronik anemi uzamış doku hipoksisine yol açar. Bu durum kemik iliği genişlemesi, ekstramedüller hematopoez, splenomegali ve hepatomegaliye neden olarak periferik vazodilatasyon ve şant oluşumu ile yüksek debiye katkıda bulunur (159,160-162). Yeterli transfüzyon almayan hastalarda benzer kompensatuar mekanizmalar daha belirgin olarak görülür. Ayrıca talasemili hastaların damarları nabız basıncına bağlı dilatasyona daha yatkındır. Karaciğer demir yükü veya virüslere bağlı karaciğer hasarı da katkı sağlayabilir ve siroz belirgin debi artışına yol açmaktadır (163). Periferik vazodilatasyon ve intramedüller şantın önemli etkisi olduğu düşünülmektedir çünkü splenektomi sonrası splenik şantın sona ermesi ve artmış Hb düzeylerinin varolan yüksek kalp debisini azaltmada yeterli olmadığı gösterilmiştir (161,162)

2.4.1.6. Kapak Tutulumu:

Kapak tutulumu talasemilerin hepsinde görülebilir de talasemi intermedia'da daha fazladır (159). Kalınlaşma ve kalsifikasyon şeklinde endokardiyal dejeneratif lezyonlar, kalp kapaklarını, mitral anulusu ve papiller kasları etkiler ve ardından sıklıkla orta düzeyde kapak yetmezliği ve bazen de aort stenozu görülür. Patogeneizde, yüksek debiye bağlı hiperkinetik durum, demir birikimi ve primer olarak daha önce bahsedilen elastik doku anormallikleri olmak üzere çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmuştur (159,164). Bu hafif ya da orta düzeydeki kapak lezyonlarının hemodinamik açıdan önemi genellikle fazla olmasa da diğer patojenik mekanizmalarla beraberliğinde kalp hastalığı gelişiminde katkısı olabilir.

2.4.1.7. Hiperkoagulabilite:

Talasemide hiperkoagulabilite oldukça iyi tanımlanmıştır (165). Azalmış beta zincir sentezi sonucu ortaya çıkan serbest alfa-globin zincirleri ve serbest oksijen, eritrosit membran proteinlerinin oksidatif hasarlanmasına neden olur ve bu değişiklikler , negatif yüklü fosfolipidlerin hücre yüzeyine sunularak prokoagulan bir yüzey oluşmasına neden olur (165,166). Ayrıca talasemilerde endotel fonksiyonunda da bozukluk olduğu bilinmektedir (148,152). Oksidatif hasar, ICAM ve VCAM adezyon moleküllerinin üretimini arttırıp NO biyoyararlanımını azaltır ve böylece hiperkoagulabiliteyi arttırır ve NO bağımlı, akımla ilişkili dilatasyonu azaltır (148,167). Dahası, trombositlerin agregasyonu artmıştır ve splenektomi nedeniyle de trombosit sayısında ve agregasyonunda artış meydana gelir. Buna paralel olarak; koagulasyon inhibitörleri protein C ve S'in azalması, splenektomi ve/veya karaciğer disfonksiyonu nedeniyle trombin-ATIII kompleksin artması ya da faktör V (Leiden) ve faktör II eksikliği gibi koagulasyon bozukluklarının bir arada bulunması da talasemide hiperkoagulabilite patogenezine katkıda bulunabilir (165,168). Son olarak, dolaşımda artmış sitokin ve adezyon molekül düzeyi ve monosit ve nötrofil aktivasyonu ile kendini gösteren güçlü bir inflamatuvar yanıt da saptanmıştır ve hiperkoagulabiliteye katkıda bulunur (167).

2.4.2. Talasemide Direk Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu Yapan Etkenler

Talasemi majörde demir birikimine bağlı kardiyomiyopati insidansı % 11.4 - 15.1 arasında değişmektedir (169,170). Genellikle 20g demir birikiminden sonra başlar (171). Erken evrede hastalar genellikle asemptomatiktir. Restriktif kardiyomiyopatinin genellikle, dilate kardiyomiyopatiden önce görüldüğü bildirilmiştir (172) ve diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyon ve aşıkarpalp yetmezliğinden önce görölmesi de bunu doğrulamaktadır (173-177). Genellikle, kalp yetmezliği başladıktan sonra tedavisiz sağkalım süresi üç aydan kısadır (178). Geç dönem demir birikim kardiyomiyopatisine bağlı ölen hastaların otopsilerinde dilate kardiyomiyopati görölmüştür (172). Sistolik fonksiyon bozukluğu geç dönemde belirgin olsa da hastalığın erken döneminde de kasılma fonksiyonunda azalma gösterilmiştir (179-181). Sol kalp yetmezliği klinik olarak sağ kalp yetmezliğinden daha sık görölür (177). Fakat asemptomatik talasemi majör hastalarında sağ ventriküler disfonksiyonun daha erken oluşturuğu gösterilmiştir (174,182).

Konjestif kalp yetmezliğine ek olarak, bu hasta grubunda ölümün bir diğer önemli sebebi kardiyak taşiaritmilerdir ve bu aritmiler yetmezlikteki kalpte göröldüğünde ani kardiyak ölüme neden olabilir (177). Kremastinos ve ark. (177), sol ventriköl yetmezliği olan talasemi majör hastalarında ani ölüm insidansının yaklaşık %11.6 olduğunu ve bunun toplam kardiyak ölümlerin %18.5'ini oluşturuğunu bildirmişlerdir. Mekanik fonksiyon bozukluğu gibi, elektrofizyolojik disfonksiyon da hastalığın derecesine göre değişir. Hastalığın erken evresinde, bradikardi, ST-T değişiklikleri, sık olmayan prematür atriyal ya da ventriküler kontraksiyonlar, birinci derece atriyoventriküler blok ve sol kalp hipertrofi bulguları gibi bulgulara rastlanması genellikle tesadüfidir (183,184). Geç evrede, sık prematür atriyal ya da ventriküler kontraksiyonlar, kısa süreli supraventriküler taşikardi, atriyal flutter ve fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve ikinci derece ya da tam blok (intraventriküler blok dahil) varlığı gösterilmiştir (172,177,184). Bu geç elektrokardiyogram değişiklikleri arasında, sık prematür ventriküler kontraksiyonlar en sık görölmekteyken sebat eden ventriköl taşikardisi çoğunlukla kardiyak ölüme ilişkilidir (177). Aritmiler ve ileti bozukluklarının, ileti sisteminin kendisinden çok, miyokardiumdaki demir düzeyi ile ilgili olduğu düşünölmektedir (185,186).

Supraventriküler aritmileri olan hastaların sinoatriyal nodlarında değil atriyumlarında yaygın demir birikimi olduğu gösterilmiştir (185). Ayrıca, atriyoventriküler bloklu hastaların ventriküler ileti sisteminde demir birikimi saptanmamıştır (185).

2.5. Demir Birikimine Bağlı Kardiyomiyopati

2.5.1. Demir Birikimine Bağlı Kardiyomiyopatide Mekanik Bozukluğun Mekanizması

Demire bağlı membran lipid peroksidasyonunun etkileri; bozulmuş membran lipidleri ve onların metabolitlerinin oluşturduğu değişiklikler ve membrandaki enzimler, iyon kanalları, reseptörler ve diğer proteinlerin bozulmasına bağlı değişiklikler olarak ikiye ayrılabilir. Araşidonik asit, normalde membran fosfolipidlerinde esterleşmiş halde bulunan 20 karbonlu bir poliansatüre yağ asididir. Kimyasal ya da diğer uyaranlar ile uyarılan hücresel fosfolipazlar tarafından salınır. Eikozanoidler de denilen araşidonid asit metabolitleri sinyal iletim yolunda görevli lipid araçılardır. Hem araşidonik asit hem de eikozanoidlerin demir birikim kardiyomiyopatisinde rol oynadığı gösterilmiştir (187). Yenidoğan sıçan ventrikül miyositlerinden yapılan kültürlerin demir ile muamele edilmesi sonucu Mattera ve ark. (187), özellikle anjiyotensin II tip 1 reseptörün aktivasyonundan sonra, araşidonik asit salınımının arttığını göstermişlerdir. Araşidonik asit, mitojen aktive protein kinazı (188) ve apoptozu aktive etmektedir (189). Aktiflenmiş anjiyotensin II tip 1 reseptörü kardiyomiyosit büyüme ve hipertrofisiyle ilişkili olduğundan (190,191) AA salınımının artması, demir birikim kardiyomiyopatisinde kardiyak hipertrofinin kalp yetmezliğine ilerlemesinde rol oynayan bir mekanizma olabilir (187). Ayrıca siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesi de artmıştır ve artmış apoptoz hızı ve semptomatik kalp yetmezliği ile ilişkilidir (192,193).

Membran lipid peroksidasyonunun hücre çevresinde yaptığı değişiklikler yanında, Na-K ATPaz, Ca ATPaz ve 5- nükleotidaz gibi membranda gömülü enzimler de oksijen radikalleri tarafından saldırıya uğrayabilir (194,195,196). Oksijen radikali tarafından bu enzimlerin sülfidril gruplarının değiştirilmesinin

aktivitelerini azalttığı gösterilmiştir (196). Hem demir yüklü yenidoğan sıçan ventrikül miyositlerinde (194) hem de hidroksil radikallerine maruz kalan kalpte Na-K ATPaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (195). Azalmış Na-K ATPaz aktivitesi artmış membran potansiyeline ve iyon geçirgenliğinde değişikliğe yol açar. Bozulan Na-K ATPaz pompasına bağlı artan hücre içi Na, Na-Ca değişimi ile hücre içine Ca geçişini arttırır. Bu durum, demirin Ca atan sarkolemmal Ca pompa aktivitesini inhibe etmesi nedeniyle kalıcı olabilir ve kardiyak aritmilere yol açabilir (196). Ayrıca, normalde kalsiyumun hücre içine geçişi, sarkoplazmik retikulumdan (SR) kalsiyum salınımı sonucu miyokard kontraksiyonuna yol açar. Fakat demirin kendisi, Ca ile yarışarak SR üzerindeki ryanodin-duyarlı Ca kanalları üzerinde direk inhibitör etki yapar ve böylece kontraktileti bozar (197). Serbest oksijen radikallerinin de diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek azalmış kardiyak SR Ca ATPaz aktivitesi üzerinde direk etkisi vardır (198). Zeitz ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada, tavşan kalp kasının hidroksil radikallerine maruziyeti sonrası Ca yükünün artışı (Na-Ca değişimi yoluyla) ile akut diyastolik disfonksiyon gösterilmiştir (195). Bu mekanizmalar demir yüklenmesine bağlı kardiyomiyopatide erken kardiyak bozulmanın patofizyolojisini açıklayabilir.

Demir birikimine bağlı sürekli yüksek demir ve serbest radikaller ayrıca, mitokondri fonksiyon bozukluğu (199), yapı ve sayısında değişim (200,201), SR fonksiyon ve yapısında değişim ve azalmış miyofibril yapıtaşları (200) gibi değişikliklerin görülmesine de yol açar. Mitokondri disfonksiyonu, mitokondrilerin kendisi dahil tüm hücre membranları için fosfolipid sentezinin azalmasına yol açar (202). Lipid peroksidasyonuna bağlı SR membran yıkımı ve fosfolipid sentezinin bozulması, sitoplazmaya kalsiyum girişine neden olur. Hücre içi kalsiyumun daha da artması endojen fosfolipazları aktive ederek membran fosfolipidlerinin yıkılmasına ve proteazları aktive ederek miyofibril elemanların yıkılmasına yol açar (203). Sonuçta hücrel bozulmanın son evresine ve sistolik disfonksiyona gidiş görülür.

2.5.2. Demir Birikimine Bağlı Kardiyomiyopatide Elektriksel Bozukluğun Mekanizması

Domuz kalbi ile yapılan çalışmalarda, demire bağlı kardiyak toksisitede gecikmiş ve bloklı elektriksel iletimin bozulmuş kontraktiliteden daha erken görüldüğü gösterilmiştir (204). Demir yüklenmesi bulunan çöl sıçanları üzerinde yapılan optik haritalama çalışmasında (205) da yavaş ileti ve ileti bloğu ile kardiyak aritmiye yol açabilecek reentry belirtileri görülmüştür. Demir yüklü kardiyomiyositlerin aynı kalpteki demir yükü olmayan kardiyomiyositlerden eşik potansiyeli daha düşük olup, daha kısa aksiyon potansiyeli süreleri olduğu gösterilmiştir (206,207). Na akımının azalması gibi iyon akım değişiklikleri altta yatan mekanizma olabilir (206). Na akımının azalma derecesi, demire maruziyetin dozu ve süresi ile ilişkilidir (206). Azalmış eşik potansiyeli, hızlı faz 0 depolarizasyonun (hızlı sodyum akımı) azalması sonucu görülür. Plato fazı boyunca geç hızlı sodyum akımı, küçük akımların hassas dengesinin bozulması sonucu aksiyon potansiyeli süresinin kısalmasıyla sonuçlanabilir. Anormal sodyum akımları ayrıca, intakt çöl sıçanı kalp modelinde gösterilen (205), QRS genişlemesiyle sonuçlanan gecikmiş iletimi de açıklayabilir. Kardiyak demir depolanmasının yama tarzındaki dağılımı da hesaba katıldığında, bu elektrofizyolojik heterojenite, reentry ve ölümcül aritmilerin gelişmesi riskine yol açabilir (205). Görülebilecek diğer ritim bozuklukları, PR ve QRS uzaması (190) ve erken evrede bradikardi (208,191) ve prematür ventriküler kontraksiyonlar(209), ST-T değişiklikleri (191), QT uzaması(191), ikinci ve üçüncü derece atriyoventriküler blok (190), ve geç evrede aritmilerdir (59) Bu değişiklikler demir birikimi olan hastalarda bildirilenlere benzerdir (172,184). Hücresel düzeydeki moleküler ve elektrofizyolojik değişikliklerin ilişkilerinin anlaşılması için iyon kanallarındaki sayısal ve yapısal değişikliklerle ilgili daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Kalsiyum hemostazındaki değişiklikler de kardiyak aritmilere yol açarak triger aktivite ve ani kardiyak ölümle sonuçlanabilir (210). Ek olarak, demir yüküne bağlı artmış COX-2 aktivitesi eikozanodi üretimini ve eikozanoid ürünlerin oranını arttırabilir (187). Demir yüklenmesi durumlarında prostaglandin E2'nin prostasikline oranının artması taşiaritmileri tetikleyebilir (211,212). Bu olgu, inflamatuvar bir

sitokin olan interlökin-1 alfa ile stimulasyon sonucu da görülebilir (187). İnterlökin-1 alfa'ya bağlı eikozanoid üretiminin tetiklediği ölümcül aritmiler, şiddetli enfeksiyon sonrası aniden ölen talasemi hastalarında ani kardiyak ölümün sorumlusu olabilir (172).

2.6. Kardiyovasküler sonuçlar

Sağ kalp tutulumu: Talasemide sağ kalp tutulumu hem pulmoner hipertansiyondan hem de ciddi demir yükünden kaynaklanabilir. Yeterli transfüzyon ve şelasyon alan hastalarda pulmoner hipertansiyon nadirdir fakat yeterli transfüzyon ve şelatör almayan hastalarda, küçük yaşlarda bile, artan sıklıkta görülmektedir (213). Yeterli transfüzyon alan ancak şelasyon almayan hastalar, pulmoner hipertansiyon bulgusu olmadan karaciğer büyümesi ve minimal dispne ile ağrıyla baskın olarak sağ kalp tutulumu ile başvurabilirler (214). Pulmoner hipertansiyon talasemi intermediada (TI) belirgin bir komplikasyondur (215-217). 110 erişkin TI hastasında yapılan büyük bir kohort çalışmada vakaların neredeyse %60'ında pulmoner hipertansiyon gelişmiş olduğu saptanmıştır (159). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise pulmoner hipertansiyonun transfüzyon almayan TI hastalarında tipik bir bulgu olduğu ve uzun sağkalımdan dolayı görülen yaşa bağlı bir etki olmadığı gösterilmiştir (164). Pulmoner hipertansiyon, TI hastalarında, sonrasında görülen sağ kalp yetmezliği nedeniyle ve genellikle sol ventrikül fonksiyonları korunmuş olarak görülen konjestif kalp yetmezliğinin başlıca sebebidir. Yüksek kalp debisi ve artmış pulmoner vasküler direncin birlikteliği pulmoner hipertansiyon gelişiminden sorumlu tutulmuştur (159,164). TI'da talasemi majörden daha belirgindir. Talasemide artmış pulmoner vasküler direnç birden fazla sebebe bağlıdır. Son zamanlarda, pulmoner hipertansiyon gelişmesinde kronik hemoliz nedeniyle nitrik oksit indüklenmesi ve arjinin eksikliği sonucu artan vazokonstriksiyonun rolü vurgulanmaktadır (150). Hemoliz aynı zamanda yaygın elastik doku hasarı ile de ilişkilidir (218). Dahası endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabilitiyi ve pulmoner damar yatağında in situ trombus oluşumunu arttırır. Post-mortem otopsilerde, splenektomili talasemi hastalarının pulmoner arteriollerinde total pulmoner vasküler yatağın daralmasıyla sonuçlanan yaygın tromboembolik lezyonlar izlenmiştir (219).

Özelikle beta talasemide, kronik hemolizden kaynaklanan oksidatif stres demir birikimi ve serbest radikal oluşumu ile artmakta ve beklenen etki daha belirgin olmaktadır. Ayrıca demir birikimi, interstisyel pulmoner fibroz ile ilişkilidir ve pulmoner vasküler direnci etkileyebilir (217). Akciğer enfeksiyonları, göğüs deformiteleri, intratorasik ekstremiteler hematopoez kitleleri ve geçici sol ventrikül disfonksiyonu da pulmoner vasküler rezistans artışına katkıda bulunabilir (159). Pulmoner hipertansiyon gelişimi yapan tüm nedenler yeterli transfüzyon ve şelasyon ile önlenabilir ve bu da pulmoner hipertansiyonun talasemi majörde neden nadir görülen bir bulgu olduğunu açıklar.

Sol ventrikül tutulumu: Talasemide sol ventrikül tutulumunun ana mekanizması demir birikimi ve sekonder olarak artmış kalp debisidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması talasemi majörde kardiyomiyopatinin önemli bir parçası ve hasta sağkalımı açısından en kötü prognostik özelliktir. Yeterli transfüzyon alan (transfüzyon öncesi Hb 9,5g/dL üzerinde) talasemi majör hastalarında demir yükü ön planda, talasemi intermedia hastalarında ise artmış kalp debisi ön plandadır. Ayrıca, sol ventrikülün maruz kaldığı artmış sistemik direnç, sol ventrikül ejeksiyonu ve sistemik arteriyel komplians arasındaki uyumsuzluk da sol ventrikül bozukluğuna katkıda bulunur (220,221). Bu değişiklikler, ilerleyen yaşla şiddetlenir. Periferik vasküler hastalık dışında, koroner arter tutulumunun birlikteliği, demir birikimine bağlı enfeksiyonlar, endokrin anormallikler, aritmiler, kapak lezyonları da sol ventrikülü dekompansementine daha açık hale getirmektedir. Talasemi hastalarında aşırı kalp disfonksiyonu, aşırı fiziksel aktivite gibi stres durumlarında ya da ateş veya ciddi anemi gibi kalbin iş yükünü artıran durumlarda görülme ihtimali daha fazladır.

2.7. Talasemide Kardiyak Değerlendirme

2.7.1. Kardiyak Demir Yükünün Değerlendirilmesi

Şelasyon tedavisi demir yüküne bağlı kardiyak bozulmayı önlemede etkili bir yol olduğundan kardiyak demir birikim düzeyini doğru bir şekilde saptayabilecek ve kardiyak komplikasyon gelişimini öngörebilecek metod ve/veya belirteçler gereklidir (173,174,176,177,180,181,206, 222-225). Bu amaçla pek çok direk ve indirek yöntem ve parametre incelenmiştir.

Serum demir belirteçlerinden ferritin, vücut demir düzeyinin indirek bir belirteci olarak en çok kullanılandır. Fakat yalnızca ferritine dayanılarak değerlendirme yapılması doğru olmayan sonuçlara yol açabilir (223). Talaseminin sık görülen komplikasyonları olan, inflamasyon, enfeksiyon ve hepatit C virüsüne bağlı kronik karaciğer hastalığı gibi faktörler serum ferritin düzeylerini arttırabilir (226). Kardiyak komplikasyonların değerlendirilmesinde, serum ferritin konsantrasyonlarının kalp disfonksiyonunun tüm evrelerinde (diastolik, sistolik ve belirgin kalp yetmezliği) düşük düzeyde belirleyici olduğu gösterilmiştir (180). Transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) serum demir belirteçleri arasında en iyi parametre gibi görünmektedir ancak şu anda yalnızca araştırma çalışmalarında kullanılmaktadır. NTBI ölçümünde çeşitli metod ve protokoller önerilmiş ancak ortak bir görüşe varılamamıştır (227-231).

Transfüzyona bağlı demir yükü veya kan transfüzyonlarının sayısı genellikle kardiyak demir miktarını tahmin etmede güvenilir değildir (224). Fakat verilerin doğru toplanması durumunda, transfüzyona bağlı demir yükünün deferoksamin kullanımına oranının(yalnızca demir yükü değil) artışının kalp disfonksiyonu ve ölümle paralel olduğu gösterilmiştir (224).

Hepatik demir konsantrasyonu talasemi majör hastalarında vücut demir yükünün belirlenmesinin en kantitatif yoludur (232). Fakat hepatic demir konsantrasyonu ile kardiyak demir düzeyi ya da kalp fonksiyon bozukluğu arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (181,225,208). Direk bir yöntem olmasına rağmen endomiyokardiyal biyopsi, muhtemelen demir depolanma paterni ve

örneklemenin çok değişken olabilmesi nedeniyle kalbin demir düzeyi ve fonksiyonunu gösterememektedir (233). Demir öncelikli olarak subepikardiyal tabakadan başlayarak subendokardiyal tabakaya doğru birikim yapar ve sıklıkla yama tarzındadır (185,200). İleti sisteminden çok miyokardda(özellikle interventriküler septum ve ventrikül serbest duvarı) birikmeye eğilimlidir. Ayrıca klinik olarak antemortem aritmi ve ileti bozuklukları ileti sistemindeki demir birikimiyle paralellik göstermemektedir (186). Özellikle demir toksisitesinin oluşturduğu oksidatif stresle savaşı E vitamini gibi antioksidan düzeyleri olmak üzere diğer bazı değerlendirmeler de talasemi majörde demir birikim kardiyomiyopatisinin belirtici olarak önerilmiştir (234).

2.7.2. Demir Birikimine Bağlı Kardiyomiyopati Gelişiminin Değerlendirilmesi

Günümüzde kardiyak disfonksiyonun ve/veya kardiyak demir birikiminin doğru değerlendirilmesi görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. Yeni bir yöntem olan T2-yıldız manyetik rezonans (MR-T2*)'ın kardiyak demir düzeyini ve erken ventriküler disfonksiyonu doğru şekilde değerlendirdiği gösterilmiştir (181). Ayrıca demir şelasyon tedavisi sırasında miyokard demir düzeyinin izlenmesi için de kullanılabilir (222). Konvansiyonel standart ekokardiyografik ölçümlerle genellikle ancak geç dönemde pozitif bulgular saptanırken (235), kardiyak hemosideroz riski fazla olan hastalarda dobutamin stres ekokardiyografi kardiyak fonksiyon bozukluğunun erken tanısında faydalı olabilir (176). Yakın zamanda yapılan doku dopler ekokardiyografi (173) ve radyonüklid anjiyografi (egzersiz veya düşük doz dobutamin stimülasyonu ile) (174) erken dönem talasemi hastalarında bile bölgesel duvar hareket anormalliklerini gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu demirin kalp kasında yama tarzında homojen olmayan dağılımını da yansıtmaktadır. Fakat stres ekokardiyografi, doku dopler ekokardiyografi ve radyonüklid anjiyografi kalpteki demir düzeyini saptayamaz. MR-T2*, eş zamanlı olarak kardiyak demiri, kalbin yapı ve fonksiyonunu değerlendirebilme yeteneği nedeniyle; invaziv olmaması, sensitif ve spesifik olmasıyla diğer tetkiklerden üstün (ancak daha pahalı) görünmektedir.

Kardiyak fonksiyon bozukluğu klinik olarak, ileti bozukluğu veya aritmilerden daha aşikar görülse de aritmi oluşumu kasılma disfonksiyonuyla eş zamanlı, birlikte, hatta daha erken gelişebilir (204). Hastalarda aritmi semptomları görüldüğünde mortalite oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (177). Bu yüzden aritmojenik riski saptayabilen bir yöntem gelecekteki tedavi stratejileri açısından oldukça faydalı olacaktır. EKG bulguları ve 24 saatlik holter monitorizasyon bulguları hastalığın erken evrelerinde fark edilmesini sağlayabilirse de demir birikimine bağlı kardiyomiyopati için özgül değildir. Bir diğer EKG parametresi QT dispersiyonunun, demir birikiminin heterojen dağılımı ve aksiyon potansiyeli süresi değerlendirilmesi açısından uygun bir parametre olduğu öne sürülmüştür (206). Kuryshev ve arkadaşları (206), ön çalışmalarında demir birikimi olan 24 talasemi majör hastasından 14'ünde QT dispersiyonunu artmış (60 ms üzerinde) bulmuşlardır.

Talasemi majör hastalarındaki anormal nörohormonal regülasyon üzerine de araştırmalar yapılmakta ve bu durumun kardiyak hastalığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Talasemi majör hastalarındaki bozulmuş sempatovagal denge ilk olarak Veglio ve arkadaşları (183) tarafından gösterilmiştir. 9 asemptomatik talasemi majör hastasında kalp hızı değişkenliği(HRV) ve kan basıncı değişkenliğini araştırmış ve sempatik aktivitenin azalmış olduğunu bulmuşlardır. Kalp hızı ve kan basıncının sirkadiyen ritminin kaybolduğunu, kısa süreli kan basıncı ve kalp hızı değişkenliğinin, özellikle düşük frekans aralığında azaldığını; sempatovagal dengenin bozulduğunu düşündürecek şekilde, düşük frekans HRV'in yükseğe oranının azaldığını, başın tilt manevrası sonrası barorefleksin azaldığını ve plazma norepinefrin düzeyinin belirgin olarak düştüğünü gözlemlemişlerdir. Yakın zamanda demir birikimi olan sıçanlarda yapılan bir çalışmada (236) barorefleks fonksiyonu ile ilgili benzer bulgulara rastlanmıştır. Ayrıca Franzoni ve arkadaşları (237) asemptomatik talasemi majör hastalarında (n=19) HRV parametrelerinde anlamlı bir düşüş ve ventriküler geç potansiyellerin (VLP) insidansında artış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, VLP izlenen talasemi majör hastalarında prematür ventriküler kontraksiyonlarının insidansının daha yüksek olduğu ve "non-sustained" ventriküler taşikardi episodlarının görüldüğü saptanmıştır. Yakın zamanda De Chiara ve arkadaşları (174), asemptomatik talasemi majör hastalarında (n=20) azalmış HRV parametrelerinin ventriküler bölgesel hareket kadar erken saptanabildiğini

bildirmişlerdir. Fakat HRV parametrelerinin demir birikimi olan talasemi hastalarında kardiyak disfonksiyon ve mortaliteyi tahmin etmede yeterliliğini gösteren uzun dönem takip çalışması bulunmamaktadır.

Talasemi majör hastalarında, renin-anjiyotensin aktivitesi artmış bulunmaktadır (236). Ayrıca atrial natriüretik peptid düzeyinin artışının da asemptomatik talasemi majör hastalarında kullanılabileceği öne sürülmüştür çünkü bu değer sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ile büyük ölçüde paralellik göstermektedir (238). Birlikte ele alındığında bozulmuş sempatovagal denge ve hormonal regülasyon demir birikimine bağlı kardiyomiyopati riski altındaki talasemi majör hastalarında patofizyolojiden sorumlu olabilir.

2.7.2.1. Ekokardiyografi

2.7.2.1.1. M- mode ekokardiyografi

Kardiyak kontraksiyondan yayılan dalgaların vertikal eksenindeki hareketinin kaydedilmesi M-mode ekokardiyografiyi oluşturur. Hareketli bir organ olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi elde edilebilir. Halen kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde ve sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde standart bir yöntem olmasına karşın yapısal kalp anomalilerini belirlemede yetersiz kalmaktadır.

2.7.2.1.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi

Ses kaynağı, sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. Böylece kardiyak yapılar iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde yararlanır.

2.7.2.1.3. Doppler Ekokardiyografi

Kısa aralıklarla belirli hızda gönderilen ses dalgaları, kalpte kan akımı içindeki eritrositlere çarparak geriye yansımakta, geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Eritrositler, ses kaynağına doğru geliyorsa, sesin eritrositlerden yansıyıp gelen ekosu giderek tizleşecek ve dalga boyu küçülecek, eko aletinde artan pozitif bir dalga oluşturacaktır. Buna karşılık eritrositler uzaklaşıyorsa yansıyan ekolar, dalga boyu giderek genişleyen ve eko aletinde negatif yönde görüntü veren bir resim oluşturacaktır. Teknolojideki ilerlemeler daha sonraları kalp ve damar boşluklarındaki kan akımının transducere yaklaşım uzaklaşmasına göre renkli olarak görüntülenmiştir.

Bu yöntemle istenilen bölgelerdeki kan akımının paterni, velositesi (hızı) ve akselasyonu (ivmesi) ile Benoulli eşitliğinden yararlanılarak basınç gradyenti belirlenebilmektedir. Böylece kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda detaylı bilgiler elde edebilmek mümkün olmaktadır (239, 240).

Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Klinikte sol ventrikül sistolik volüm değişikliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu – EF) ve sistolik çap değişim yüzdesi (kısalma fraksiyonu – KF) ventrikül sistolik performansının değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçümlerdir (241-243). Global olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonu en sık M-mode ekokardiyografi ile KF ve EF ölçülerek değerlendirilir.

KF; sol ventrikül diyastolik çapının sistolik çaptan farkının, diyastolik çapa oranıdır. Yüzde şeklinde (%) ifade edilir.

$$KF = (LVDD-LVDS)/LVDD \times 100$$

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise diyastolik ve sistolik hacim farkının, diyastolik hacime oranıdır. Sol ventrikül eliptoid yapıda kabul edilerek sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarından, sistolik ve diyastolik hacim bulunarak aşağıdaki formülден hesaplanır.

$$EF = (LVEDV-LVESV)/LVEDV \times 100$$

Bu indekslerin hesaplanması için ölçülen sol ventrikül çapları yalnızca bir kesit ve doğrultudan elde edildiğinden, ayrıca EF için boşluk hacminin hesaplanması geometrik kabullerden yola çıkılarak yapıldığından, bölgesel duvar hareketleri bozuk olduğunda ölçümün sistolik fonksiyonu değerlendirmede hatalı olması muhtemeldir. Ancak çocuklarda bölgesel duvar hareketleri bozukluğu istisnai durumlarda söz konusudur. Dolayısıyla bu indeksler sol ventrikül sistolik fonksiyonunu global olarak değerlendirmede güvenilir sonuçlar vermektedir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu KF'nin %28'in altında olması veya KF'da %15'ten fazla azalma olması olarak tanımlanır. (244).

Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi:

Kalp hastalığı olan hastalarda ventriküllerin diyastolik fonksiyonlarındaki bozukluğun saptanması konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır (245). 1980 yılından önce ventriküllerin diyastolik fonksiyonları genellikle katater laboratuvarında invaziv teknikler ve karmaşık metodlar kullanılarak çalışılmıştır (245-247). Son yıllarda ise Doppler ekokardiyografi ile sağlıklı çocuklarda, erişkinlerde ve kalp hastalarında ventriküllerin diyastolik fonksiyonları noninvaziv olarak çalışılabilir hale gelmiştir (248, 249). Bugün bilinmektedir ki, diyastolik fonksiyon bozuklukları sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce başlar. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar (245). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi bu fonksiyonları belirleyen çok sayıda ve karmaşık faktörün olmasından dolayı oldukça güçtür. Bunlar relaksasyon, pasif kompliyans, atriyumların kasılması, koronerlerin erektil etkisi, viskoelastik özellikler, ventriküler etkileşim ve perikardın sınırlayıcı etkisidir (245). Diyastolik fonksiyonlar ayrıca yaş, kalp hızı, miyokardın kasılması ve preload gibi değişkenlerden etkilenmektedir ki, objektif bir değerlendirme için bu değişkenlerin elimine edilmesi gerekmektedir (245, 247).

Sol ventrikülün diyastolü dört bölümden oluşur (241, 243, 249).

1. İzovolumik relaksasyon zamanı (IVRT)
2. Hızlı doluş safhası (Pasif doluş, E zamanı)
3. Diastazis (diyastolik akımın kısa bir süre durması)
4. Yavaş doluş safhası (atriyal kontraksiyon, A dalgası)

Yukarıda belirttiğimiz bu bölümler ve ilgili parametreler noninvaziv olarak Doppler ekokardiyografi ile tayin edilebilir. ‘Sample volüm’ apikal dört boşluk kesitinde sol ventrikül giriş yoluna (mitral kapak anulus hizasına) yerleştirilir. Normalde mitral akım eğrisi önce hızlı doluş dönemi, daha sonra da atriyal kontraksiyon safhasından dolayı ‘M’ şeklindedir. Sağlıklı çocuk ve adolesanda bu ‘M’ şeklindeki laminer akımın birinci bölümü (E dalgası), ikinci bölümünden (A dalgası) daha yüksek amplitüdlüdür ($E/A > 1$). Sol ventrikülün kompliyansının bozulduğu durumlarda, pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar. E/A oranı tersine döner ve IVRT uzar.

İzovolümik relaksasyon safhasında, ventriküllere kan akışı olmadan, yani volüm değişikliği olmadan basınç hızla düşmektedir. IVRT, sol atriyum doluş basıncı artmadan, E/A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma işaretidir. Ventrikül basıncı atrium basıncının altına düşünce atrioventriküler(AV) kapaklar açılır ve ventriküllerin erken hızlı dolma fazı başlar. Bu faz AV kapakların Doppler ekokardiyografik incelenmesinde ‘E’ dalgasını oluşturur. Akselerasyon zamanı AV kapakların açılmasından en yüksek akım hızına ulaşılan kadar geçen süredir. Bu periyodda miyokardın relaksasyonu devam ettiğinden ventrikül basıncı atriyum basıncından daha hızlı düşmektedir. Bu sırada ventrikül basıncı yavaş, volümü ise hızlı artış gösterir. E akım hızının azalması ile devam eder. Deselerasyon zamanı pik E akım hızının bazal düzeye inmesine kadar geçen süredir. E akımını, düşük bir akım hızında ventriküle doluşun devam ettiği diyastazis dönemi izlemektedir. Bu periyodda ventrikülün basınç ve volüm artışı minimaldir. Kalp hızının arttığı durumlarda diyastazis safhası kısalar ve görülmez olur.

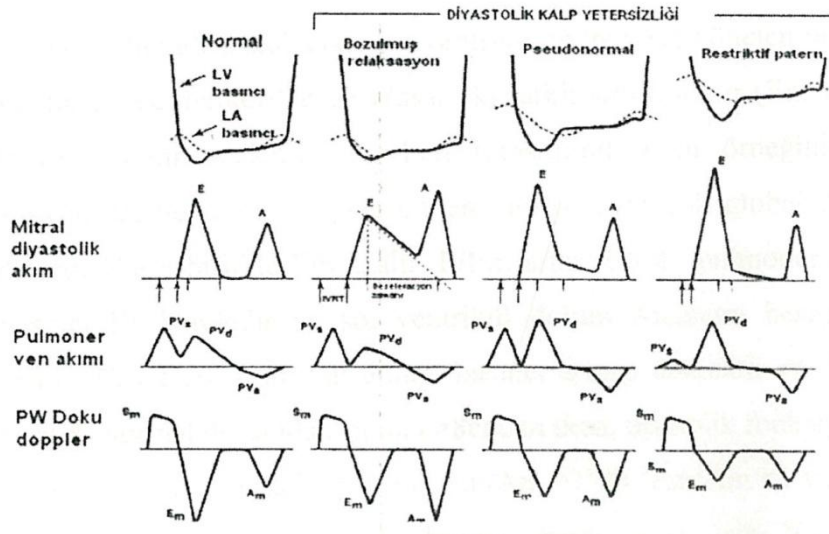
Diyastazis safhasından sonra ventrikül doluşunun 3. ve son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem ekokardiyografik incelemede A dalgası olarak görülür. Atriyal kontraksiyon süresinde ventriküllerin volümü, diyastazis safhasına göre daha fazla, hızlı doluş safhasına göre daha az artar. RV ventrikül basıncında ise daha önceki doluş dönemlerine göre önemli artış olur.

Atriyal kontraksiyonu takiben AV kapakların kapanması ile diyastol sona erer, semilunar kapakların açılmasına kadar olan dönem, izovolümik kontraksiyon dönemidir. Sistolün başlangıcını oluşturan bu dönemde ventrikülde bir volüm

değişikliği olmadan basınç sistolik seviyeye kadar yükselir. Sol ventrikül basıncı, aortdaki basınç seviyesinin üzerine kadar artar böylece aortik kapak açılır ve aortik valve doğru olan kan akımı Doppler ekokardiyografi ile gösterilebilir.

Doppler akım velositeleri, sol ventrikül ve sol atrium arasındaki diyastolik basınç farkından, solunum, kalp hızı, sol ventrikül relaksasyon süresi, sol ventrikül kompliyansı, sol ventrikül doluş basıncı, sistolik yük gibi faktörlerden etkilenir (250, 251).

1. Normal Patern: Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde; $E/A > 1$, DEC: 200 ± 40 msn olarak verilmiştir. Elli yaş üzerinde E/A oranı küçülmeye başlar (252).
2. Uzamış Gevşeme Paterni (Tip 1 diyastolik disfonksiyon) : E akım hızında azalma A akım hızında artma, E/A 1'den küçük, deselerasyon zamanı (DEC) ve IVRT'de uzama ($DEC > 240$ MSN, $IVRT > 90$ msn) ile belirlenir. Sol ventrikül iskemisi, hipertrofisi ve artan yaş ile birlikte gözlenir (252,253).
3. Yalancı (pseudo) Normal Patern (tip 2 diyastolik disfonksiyon): İkinci ile 4. ve 5. patern arasındaki geçişi gösterir. Doluş basıncının normalin üst sınırını aşmaya başladığı dönemdir. Doluş basıncı genellikle 15mmHg'dan fazladır. Normal PW Doppler akım örneğini taklit eder (E/A 1-2, DEC: 160-240 msn, $IVRT < 90$ msn). Ön yükü azaltan Valsalva manevrası ile $E/A < 1$ olması önemli bir bulgudur (252,253).
4. Restriktif Patern (tip 3 diyastolik disfonksiyon): Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada miyokardın duvar katılığı artmıştır. Doluş basıncı genellikle 25 mmHg'nın üzerindedir. $E/A > 2$, DEC < 160 msn, $IVRT < 70$ msn'dir. Ön yükü azaltan Valsalva manevrası ile E/A oranı azalır (252,253).
5. İleri Restriktif Patern (tip 4 diyastolik disfonksiyon): Yüksek sağ ventrikül basıncının sağ atriyum basıncını aşması nedeniyle transmitral A dalga akım hızı yok denecek kadar azdır. DEC < 150 msn, $IVRT < 70$ 'tür. Valsalva manevrası ile değişim göstermez (252,253). (Şekil 2)



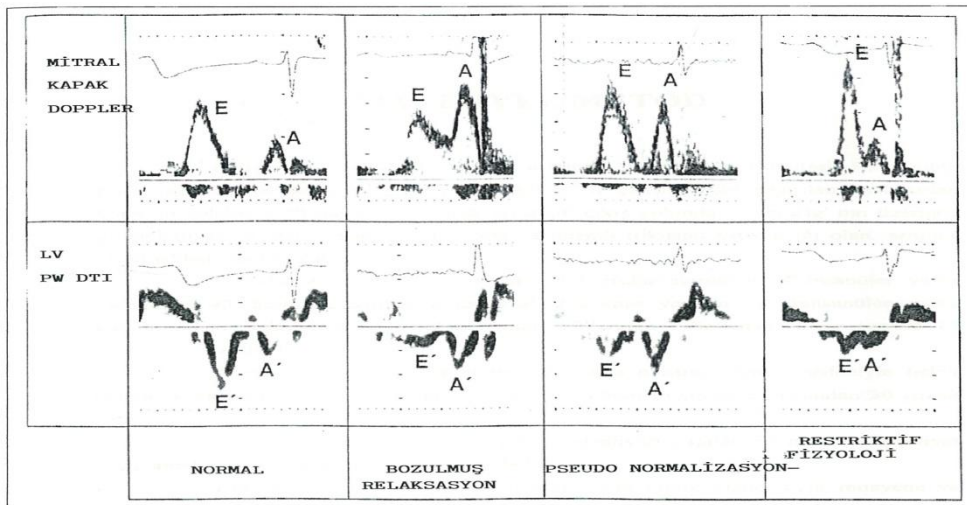
Şekil 2: Diyastolik fonksiyon bozukluğu evreleri

2.7.2.1.4. Doku Doppler görüntüleme (Doppler tissue imaging)

Normal insanlarda doku Doppler ile yapılan çalışmalarda ventriküllerin ve septumun değişik segmentlerinin heterojen sistolik ve diyastolik akım özellikleri gösterdiği görülmüştür. Bu heterojenitenin nedeni miyokardiyal liflerin farklı anatomik düzenlenmesidir (254-256). Kalp siklusu boyunca apeks göreceli olarak sabit olup, kalp uzun eksen boyunca hafif rotasyon ile birlikte apikale doğru hareket eder. Bu nedenle sistolik ve diyastolik miyokard hızları bazal ve lateral segmentlerde en yüksektir (257-259). Miyokard segment hızları bölgesel ventriküler kontraktilite hakkında bilgi verirken, mitral anülüs hız ölçümü tüm longitudinal fonksiyonu değerlendirir (260). Greenbaum ve ark. sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyen en önemli parametrenin miyokardiyal fibrillerinin anatomik yerleşimi olduğunu göstermişlerdir (261). Miyokardiyal kas lifleri iki farklı iki farklı tipten oluşur: Longitudinal lifler; fibröz apeksten fibröz atriyoventriküler ringe kadar uzanır ve başlıca subendokardiyal, sol ventrikül serbest duvarının subepikardiyal tabakası ve papiller kaslarda bulunur, septumda bulunmaz (261,262). Sol ventrikülün longitudinal aksdaki hareketi temel olarak subendokardiyal lifler ile olur (263). Erken sistol sırasında longitudinal liflerin kısalması sirküferansiyel liflerden önce olur ve izovolumetrik kontraksiyon fazı

sırasında sol ventrikül kavitesi daha sferik duruma gelir (258). Sirkumferensiyel lifler; sol ventrikül serbest duvarının orta tabakalarında bulunur, interventriküler septumda büyük boyutlarda görülmekte ve özellikle sol ventrikül bazalinde belirgin olan bir sfinkter sistemi oluşturmaktadır. Esas olarak sol ventrikül ejeksiyonundan sorumludur (261-264).

Mitral kapak uçlarından konvansiyonel ‘‘pulsed wave Doppler’’ metoduyla yapılan incelemede yüksek frekanslı düşük amplitüdlü kan akım hızları değerlendirilirken, mitral anüler doku doppler metodunda düşük frekanslı yüksek amplitüdlü miyokardiyal hareket hızları değerlendirilir. Tipik bir doku Doppler görüntüsü incelendiğinde sistol sırasında ventrikül merkezine yönelen bir sinyal (Sa) ve erken-geç diyastolde merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal alınır(Ea ve Aa). Normal kişilerde miyokardın diyastolde hareketi transmitral akım örneğinin ayna hayalidir (Şekil 3). Anüler akım segmentlerinden elde edilen veriler daha çok global diyastolik disfonksiyonu gösterir. Yaşla birlikte Em azalır, E/Em artar. E/Em, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCW) ile koreledir ve sol ventrikül dolum basıncını hesaplamada yardımcı olur. E/Ea 10’un üzerinde ise sol ventrikül dolum basıncı artmış demektir ve diyastolik disfonksiyonu gösterir. Normal durumda Ea hızı 8 cm/sn iken diyastolik fonksiyonların bozulması ile Ea 8 cm/sn altına iner. Normal olgularda Ea/Aa 1’in üzerindedir. Ea/Aa 1’in altında olduğunda diyastolik disfonksiyon tanısı konur. PCW basıncını hesaplamak için Nagueh ve arkadaşlarının regresyon analizi ile geliştirdikleri denklem kullanılır (253,265).



Şekil 3: Mitral kapak Doppler akımı PW ve Dtı karşılaştırması

2.7.2.2. Kardiyak MRI T2*

MRI kullanılarak miyokard demirinin hesaplanması gittikçe daha fazla kullanılmakla birlikte, kullanımı ve standartlaştırılması açısından uzmanlık gerekmektedir. Dokulardaki T2* değeri demir konsantrasyonu arttıkça kısalmaktadır. Miyokardiyal T2* değerinde 20 ms'nin altına bir kısalma artmış miyokardiyal demiri ve LV fonksiyonunda azalma açısından artmış olasılığı gösterir (266). Bununla birlikte T2*, hücreler üzerinde doğrudan toksik olmayan depo demirini ölçerken, miyokardiyal aşırı demir yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği gelişme riskini etkileyen faktörler karmaşıktır. Labil hücre içi demirin, miyokardit gibi, hücre içi hasara yol açma kapasitesini arttıran faktörler ya da hücre içi şelasyonda sürekliliğin olmaması aşırı kalp demirinden kaynaklanan riski etkileyebilir ve kısa T2* değerlerine sahip hastaların neden yalnızca bir kısmının zaman içerisinde herhangi bir anda anormal kalp fonksiyonu sergilediğini açıklayabilir. Miyokardiyal T2* ve sağkalım arasındaki ilişkiye dair prospektif verilere hala gereksinim mevcuttur. Bununla birlikte, kısa T2* değerleriyle (10 ms altında) kalp fonksiyonu bozukluğu riski arasındaki ilişki nettir (267). MR yönteminin kalpteki demirin değerlendirilmesinde avantajlı olduğu noktalar; kalp septumundaki demir içeriğini hızlı bir şekilde değerlendirmesi, demir düzeylerini tutarlı ve tekrarlanabilir bir şekilde belirlemesi, aynı anda fonksiyonel parametrelerin incelenebilmesi ve karaciğer ve kalbin patolojik durumunun paralel bir şekilde değerlendirilebilmesidir. Dezavantajları ise; kalpteki demirin dolaylı yoldan ölçülüyor olması, teknik açıdan zahmetli olması, yöntemin standardize edilmesi ve onaylanmasının gerekmesidir.

2.7.2.3. 24 saatlik Holter Monitorizasyonu

Kalp hızındaki değişkenlikler erken miyokard hasarını göstermede birçok hastalık için önemli bir değerdir (267-272). Biz de çalışmamızda kalp hızı değişkenliğinin talasemi hastalarında kardiyak bozulmayı göstermedeki değerliliğini araştırdık. Kalp hızı değişkenleri ve normal değerleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Time Domain metod

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	İki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu
SDNN	ms	NN intervallerinin standart sapması
SDNN indexi	ms	5 dklık kayıtlarda bütün SDNN lerin ortalaması
SDANN	ms	5 dklık kayıtlarda ortalama NN intrvalinin standart sapması
NN50		Aralarında 50 msdn fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
PNN50	%	NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
RMS-SD	ms	24 saatlik kayıttaki ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

Tablo 1: Kalp hızı değişkenliklerinin tanımları

Kalp Hızı Değişkenliği İndekslerinin Normal Değerleri	
İndeks	Normal (ort±SD)
24 saatlik kayıtlarda zamansal ölçümler	
SDNN (msn)	141±39
SDANN (msn)	127±35
RMSSD (msn)	27±12
KHD triangüler indeks	37±15
5 dakikalık kayıtlarda spektral ölçümler	
Toplam güç (msn ²)	3466±1018
LF (msn ²)	1170±416
HF (msn ²)	975±203
LF/HF oranı	1,5-2,0

Tablo 2: Kalp hızı değişkenlikleri indekslerinin normal değerleri

Kalp hızı değişimi kalbin otonomik nöral disfonksiyonunu göstermek için invaziv olmayan bir tekniktir. Azalmış kalp hızı değişimi kötü prognoz ile ilişkilidir. Kalp hızı değişimindeki azalma ani ölüm riski ve bütün ölüm riskleri için önemli bir göstergedir(267,273,274). Temel hipotez kalp hızı değişiminin direkt olarak intakt nörokardiyak otonomik regülasyona bağımlı olması ve kalp hızı değişimindeki azalmanın elektriki instabiliteye bağlı otonomik disfonksiyonu yansıttığının düşünülmesi temeline dayanmaktadır. Adrenerjik aktivite artışı veya koruyucu parasempatik aktivitenin azalması ölümcül disritmilerin patofizyolojisini açıklamaktadır (275-278). Kleiger, Odemuyiwa ve ark. birbirlerinden bağımsız geniş hasta kohortlarında kalp hızı değişiminde saptadıkları azalma ile ventriküler disritmiler arasındaki pozitif korelasyon dikkat çekicidir (279,280).

Çalışmamızda kısa dönem kayıtlarından (5 dakikalık) kullanılan dört parametre genel HRV değerlendirilmesini sağlamaktadır. Değişik kayıt sürelerinden elde edilen SDNN örneklerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak doğru değildir, biz tüm çalışma ve kontrol gruplarımıza standart uygulamada bulunduk.

Frekans ölçümleri kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluğuna göre ayırır. Burada değişik frekanslardaki osilasyonlarından faydalanarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. Çalışmalarda genellikle LF/HF oranı kullanılır. Düşük LF/HF oranı artmış vagal aktivasyonun ölçütü olarak değerlendirilir. 24 saatlik kayıtlarda normal kişilerde LF ve HF resiprokal dalgalanmaları olan sirkadiyen bir patern gösterirler.

Kalp hızı değişiminde; Frekans parametrelerinden LF/HF oranının yaşa uygun olmayan LF yüksekliği ve zaman parametrelerinden SDNN indeksi 30 milisaniye altında saptandığında bu olguların elektif şartlarda elektrofizyolojik çalışmaya alınarak programlı indüklenabilir ventriküler taşikardilerin dökümante edilmesi ve disritmi tedavilerinin tıbbi tedavi ve otomatik defibrilatör implantasyonu spektrumunda değerlendirilmesi gereklidir(267,268,273,274). (Tablo 3)

Bizim çalışmamızda da ciddi ventriküler disritmi riskinin kalp hızı değişimi (zaman parametreleri) ile belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda Holter monitörizasyon ile kalp hızı değişimi zaman parametreleri değerlendirilmiş ve disritmi riski araştırılmıştır. Otonom sinir sisteminin kalp hızı üzerine etkisini, kalp

hızındaki spontan değişiklikleri ve uyarılar sonrası oluşan refleks değişiklikleri saptamak için kullanılan kalp hızı değişimi (Heart Rate Variability;HRV) incelemesinde, Holter monitörizasyon ile uzun dönem zaman temelli (time domain) kayıtlarının değerlendirilmesi ile ventriküler ve supraventriküler aritmilerin önceden tahmini için önemli bulgular elde edilebilmektedir (281,282).

Kalp hızı değişkenliğinin prognostik değerlendirmesi	
• Olumlu (İyi)	SDNN > 100 milisaniye Triangular index > 20
• Orta	SDNN = 50-100 milisaniye Triangular index= 15-20
• Kötü	SDNN < 50 milisaniye Triangular index < 15

Tablo 3: Kalp hızı değişkenliğinin prognostik değerlendirmesi

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Şubat 2013- Temmuz 2013 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde talasemi major tanısı ile izlenen 47 hasta ve 50 sağlıklı kontrol olgusu üzerinde yapıldı. Çalışmaya sekiz yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınabilecek hastalar ve ailelerine çalışma içeriği anlatıldı ve onam formu alındı.

Her bir hasta için cinsiyet, takip süresi, ilaç kullanım öyküsü, transfüzyon öncesi hemoglobin ortama değeri, splenektomi öyküsü bilgileri içeren bir çalışma formu oluşturuldu. Hiçbir hastamızda semtomatik konjestif kalp yetersizliği tespit edilmedi.

Hasta grubunun tam bir fizik muayenesi yapılarak bulgular (tartı, boy, sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp tepe atımı sayısı) oluşturulan çalışma formuna kaydedildi. Hastalarımızdan üst üste alınan 3 kez tansiyon ölçümleri yaş persantilleri ile uyumlu tansiyon değerleri (sistolik ve diastolik) ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Tam kan sayımı venöz kandan Beckman Coulter Gen-S, laser sistem otomatik sayım cihazı ile; serum ferritin düzeyleri hastanemiz hormon laboratuvarında ACS:180 cihazında otomatik kemiluminesans (CLIA) sistemi ile çalışıldı.

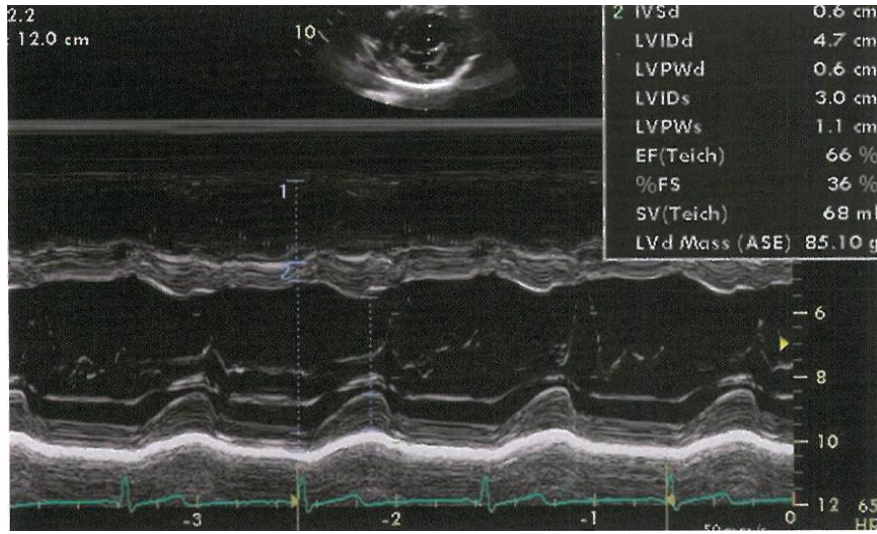
Tüm talasemi majorlu olgulara ekokardiyografi (m mod, CW Doppler, PW Doppler), doku Doppler görüntüleme (Doppler tissue imaging), MRT2* ve 24 saatlik Holter Elektrokardiyografik inceleme gerçekleştirildi.

Hastaların, ekokardiyografi, Doppler doku görüntüleme ve Holterde kalp hızı değişkenliği parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar MRT2* değerlerine göre gruplandırılarak karşılaştırma yapıldı.

Kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılım farkı olmayan, fizik muayene, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik Holter Elektrokardiyografik inceleme değerlendirme sonucunda herhangi bir kardiyovasküler hastalığı bulunmayan sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.

Ekokardiyografik çekimler aynı doktor ile EKG monitorizasyonu altında yapıldı, örnekler videoya kaydedilerek sonrasında ölçümler yapıldı. Diyastolik fonksiyonların kalp hızından etkilenmemesi için üst üste 7 siklus örneği alınarak ortalamaları kayıt edildi. Diyastolik fonksiyonların volüm yükü ve anemiye bağlı taşikardiden etkilenmemesi için ekokardiyografik ve Holter verileri transfüzyon sonrasındaki ilk haftada ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeleri, General Elektrik (TM) Vivid- 7 model ekokardiyografi aleti ile, hastanın yaşına göre 3,5 ve 5 mHz transduser kullanılarak, 3. veya 4. İnterkostal aralıktan sırtüstü veya hafif sol lateral dekübitüs pozisyonunda yapıldı. Hastada doğumsal ve edinsel kapak hastalığı olmadığı gösterildikten sonra kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Örgütü önerilerine uygun olarak alındı.



Şekil 4: M-mode sol ventrikül, septum ve sol ventrikül arka duvar ölçümleri

M-mod ekokardiyogramda (Şekil 4) ölçümler sol ventrikül parasternal kısa eksen görünümünde mitral kapak leafletin hemen altından alındı:

LVDD (cm): Sol ventrikül end diyastolik çapı

LVDS(cm): Sol ventrikül end sistolik çapı

IVSD (cm): İnterventriküler septumun diyastolik çapı

IVSS (cm): İnterventriküler septumun sistolik çapı

LPWD (cm): Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı

LPWS (cm): Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı

Ao (cm): Aort kökü diyastolik çapı

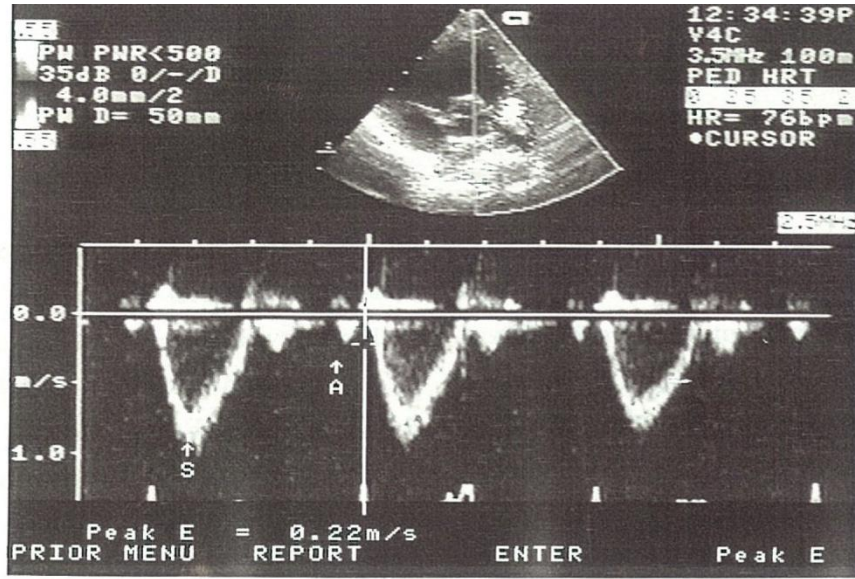
LA/Ao: Sol atriyum/ aort kökü oranı

KF (%): Kısılma fraksiyonu

EF (%): Ejeksiyon fraksiyonu değerleri elde edildi.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu KF'nin %28'in altında olması veya KF'da %15'ten fazla azalma olması olarak tanımlandı. (244). İki boyutlu Ekokardiyogram kalp içi lezyonların belirlenmesinde kullanıldı.

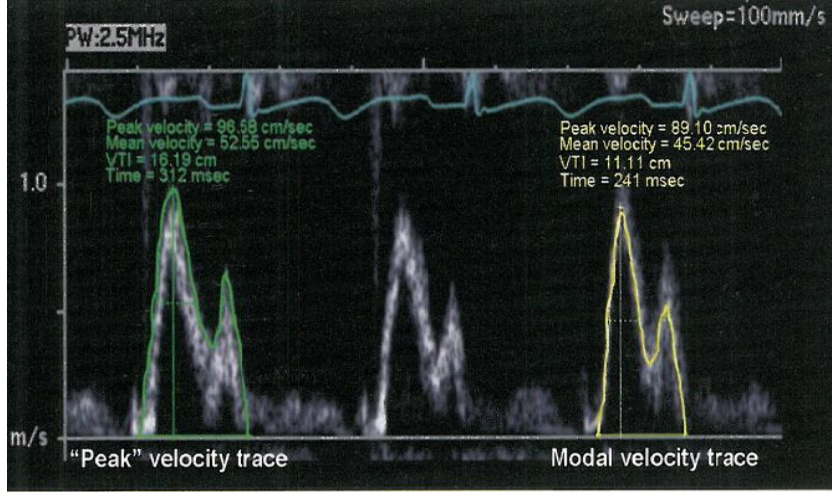
Hasta gruplarında ve kontrol grubunda parasternal kısa eksen kesitinde pulmoner arter pulsed Doppler kayıtları pulmoner kapak leafletleri ile bifurkasyonun ortasından alındı. PW Doppler ile pulmoner arterde sistolde pulmoner akım hızı (PA VEL) ve geç diyastoldeki öne akım hızları (PADIASÖN) ölçüldü. Her bir ölçüm 5-6 kez tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalaması kabul edildi (Şekil 5).



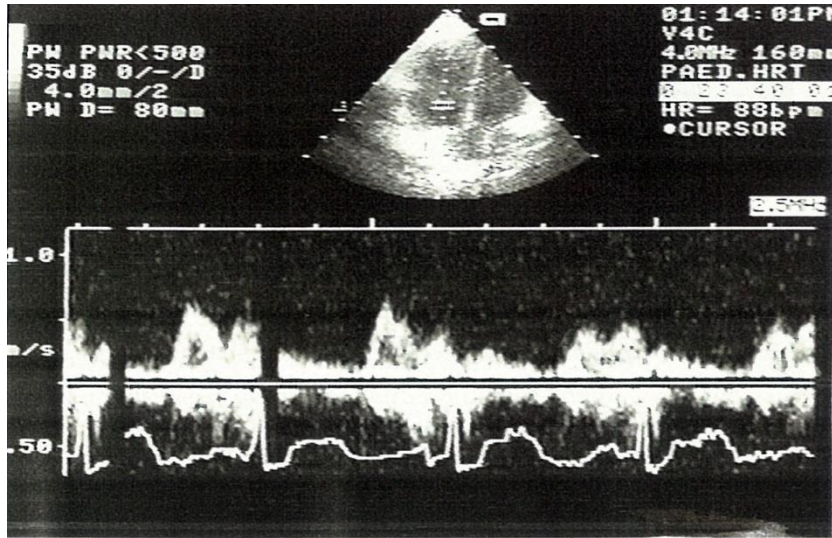
Şekil 5: Pulmoner arterden alınan akım hızı

Doppler (pulse wave-pw) Ekokardiyografi:

Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla mitral kapak ve triküspit kapaktan Doppler akım örnekleri apikal dört boşluk görüntüde PW Doppler ile kursor mitral ve triküspit kapağın hemen üzerinde akıma paralel düşürülerek elde edildi. Arka arkaya en az 5 ölçüm yapılarak ortalamaları alındı.



Şekil 6: PW Doppler ile mitral kapaktan alınan akım paterni



Şekil 7: PW ile triküspit kapaktan alınan akım paterni

Sol ve sağ ventrikül diyastolik akım örneklerinde şu ölçümler yapıldı: (Şekil 6,7)

- E dalgası maksimum velositesi (E): Erken diyastolik dalganın maksimum hızı; triküspit kapaktan alınan (TVPWE), mitral kapaktan alınan (MVPWE)
- A dalgası maksimum velositesi (A): Geç diyastolik dalganın maksimum hızı; triküspit kapaktan alınan (TVPWA), mitral kapaktan alınan (MVPWA)
- E/A: E/A oranı; mitral kapak E/A oranı (MVPWE/A), triküspit kapak E/A oranı (TVPWE/A).
- Dec: Deselerasyon zamanı; mitral kapak E dalgası deselerasyon zamanı (MVDect), triküspit kapak E dalgası deselerasyon zamanı (TVDect).

- IVRT: İzovolümik relaksasyon zamanı; mitral kapak izovolümik relaksasyon zamanı (MV IVRT), triküspit kapak izovolümik relaksasyon zamanı(TV IVRT).
- Tt: Toplam diyastol süresi; mitral kapak toplam diyastol süresi(MVTt), triküspit kapak toplam diyastol süresi(TVTt).

Çalışmamızda Vivid-7 model General Electric (TM) cihaz ile 3,5mHz transduser ile DTI programında pulsed wave Dopplerin örnekleme volümü 2mm, Nyquist limit 15-20 cm/sn olacak şekilde ayarlandı. Gain minimal gürültülü ve doku sinyallerini alabilmek için ayarlandı. Apikal 4 boşluk görüntüden, 2 mm örnek volümü, sol ventrikül, sağ ventrikül, interventriküler septumun lateral bazal köşesine yerleştirildikten sonra akımlar en az 7 kardiyak siklusa kaydedildi. Ultrasonografik Doppler kursorü her miyokardiyal duvara olabildiğince paralel uygulandı. Her bir miyokardiyal segmentten alınan örnekler kaydedildi ve videodan tekrar analiz edildi.

Sağlıklı çocuklardan LV, IVS, RV bazal, orta segmentinden alınan örneklerden PW DTI ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar çalışıldı. Hasta gruplarından LV, RV lateral duvar bazal segmentlerinden PW DTI ile sistolik ve diyastolik akımlar çalışıldı. Her bir ölçüm 7-8 kez tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalaması kabul edildi. Sağ ve sol ventrikülün erken hızlı doluşu (Ea), atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu (Aa); toplam diyastol süresi (Tt), pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre (Dect), izovolumik relaksasyon süresi (IVRT) ölçüldü. Bu değerler (RR)1/2'a bölünerek kalp hızına göre düzeltme yapıldı.

LV ve RV sistolik fonksiyonlar için ise; izovolumetrik kontraksiyon velositesi (İVK), ventrikül kontraksiyon velositesi (Sv), sistol süresi (St) hesaplandı, sistol süresi (RR)1/2'ye bölünerek sistol süresi düzeltildi.

Çalışmamızda hastaların kardiyak MRT2 değerleri ölçülerek ekokardiyografi ile ölçülen kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonları, Doppler doku görüntüleme ile alınan sistolik ve diyastolik parametreleri, 24 saatlik holter ile ölçülen kalp hızı değişkenlikleri ile ilişkisi değerlendirildi.

Tüm hastalarda DMS-300 Holter kayıt cihazı (DMS, Nevada, USA) kullanılarak 24 saatlik Holter EKG kaydı elde edildi. Kayıtlar aynı doktor tarafından

DMS marka Cardioscan 10 model Holter analizör sistemi (DMS, Nevada, USA) kullanılarak analiz edildi. Hastaların kayıtlarında aşağıdaki bulgular kaydedildi;

- 24 saatlik ortalama kalp hızı
- maksimum ve minimum kalp hızı
- ektopi veya duraklama varlığı
- Ortalama NN (SDNNIN): Tüm normal RR intervallerinin ortalaması,
- SDNN: Tüm normal RR intervallerinin standart sapması,
- SDANN: Bütün beş dakikalık segmentlerdeki RR interval ortalamalarının standart sapması
- r- MSDD: Komşu RR intervalleri arasındaki farkın karelerinin ortalamasının karekökü
- pNN50: Aralarında 50 msn'den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi
- TOTPOW: Toplam güç
- VLF: Çok düşük frekanslı güç
- LF: Düşük frekanslı güç
- HF: Yüksek frekanslı güç

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma Sağlık Bakanlığı İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde Şubat 2013 - Temmuz 2013 tarihleri arasında Talasemi major tanısı ile izlenen sekiz yaş üzeri 47 olgu ve 50 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılmıştır.

Talasemi grubundaki hastaların 22'si erkek 25'i kız idi. Kontrol grubundaki olguların 24'ü erkek 26'sı kız idi. Olgular cinsiyetine göre değerlendirildiğinde gruplar birbirine benzerdi ($p= 0,907$). (Tablo 4)

Talasemi grubundaki hastaların yaş ortalaması $16,3\pm4,47$ idi. Kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması $15,16\pm2,81$ idi. Olgular yaş ortalamasına göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,134$). (Tablo 4)

Grupların ortalama boyları değerlendirildiğinde talasemi grubundaki hastaların boy ortalaması $154,4\pm12,63$ idi. Kontrol grubundaki olguların boy ortalaması $155,35\pm8,92$ idi. Olgular boy ortalamasına göre değerlendirildiğinde gruplar birbirine benzerdi($p= 0,733$). Grupların ortalama kiloları değerlendirildiğinde talasemi grubundaki hastaların kilo ortalaması $47,33\pm11,59$ idi. Kontrol grubundaki olguların kilo ortalaması $49,2\pm10,31$ idi. Olgular boy ortalamasına göre değerlendirildiğinde gruplar birbirine benzerdi ($p= 0,404$). (Tablo 4)

	Kontrol Grubu	Talasemi Major Grubu	P
Yaş	$15,16\pm2,81$	$16,3\pm4,47$	0,134
Cinsiyet	Erkek 24 (%48,9)	22 (%46,8)	0,907
	Kız 26 (%52,0)	25 (%53,2)	
Boy	$155,35\pm8,92$	$154,4\pm12,63$	0,733
Kilo	$49,2\pm10,31$	$47,33\pm11,59$	0,404

Tablo 4: Talasemi grubu ve kontrol grubu demografik özellikleri karşılaştırması

Talasemi major grubunun, ortalama serum ferritin düzeyi 1544,22 ng/mL (211-5124), ortalama transfüzyon öncesi hemoglobin değeri $9,22 \pm 0,81$ g/dl, ortalama transfüzyon alınan süre 13,51 yıl (7-23) idi. Hastaların tamamı demir şelasyon tedavisi almakta, bunlardan 7 tanesi desferrioksamin ve deferipron kombinasyonu (14,89%), 2 tanesi deferipron (4,26%) ve 38 olgu da deferasiroks (80,85%) kullanmaktaydı. Olguların 20 (%42,55)'sine splenektomi yapılmıştı.

Çalışmamızda 12 hastada aritmi saptanmıştır. Bunlardan, 4'ünde supraventriküler, 4'ünde ventriküler ektopik atımlar, 3'ünde hem supraventriküler hem ventriküler ektopi görülmüş; bir hastada multipl atriyal kaotik ritim izlenmiştir. MRT2* değeri 10 msn altında olan iki hastamızdan birinde sık atriyal erken atımlar, couplet ve triplet supraventriküler atımlar, saatte 20'den az monomorfik ventriküler erken atımlar saptanmıştır. Diğerinde ise aritmi izlenmemiştir.

Olguların Ekokardiyografide sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

Talasemi grubunda ortalama EF $74,89 \pm 8,15$, ortalama KF $44,15 \pm 7,51$; kontrol grubunda ortalama EF $72,4 \pm 5,45$, ortalama KF $41,4 \pm 4,83$ saptanmış; grupların EF ve KF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Olguların diyastolik ve sistolik çaplarının değerlendirilmesinde;

Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun IVSd, IVSs, LVDs, LVPWd , LVPWs ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Talasemi majorlu grubun LVDd ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p = 0,015$).

Olguların sol atriyum, aort kökü ve pulmoner arter çaplarının değerlendirilmesinde;

Talasemi majorlu grubunda LA ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$). T.majorlu grup ve kontrol grubunun AO ve PA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$). (Tablo 5)

	Kontrol Grubu	Talasemi Major Grubu	P
EF	72,4±5,45	74,89±8,15	0,215
KF	41,4±4,83	44,15±7,51	0,137
IVSd	6,9±1,07	7,2±1,35	0,379
IVSs	9,9±1,41	10,96±2,26	0,056
LVDd	43,3±5,24	46,77±5,18	0,015
LVDs	25,35±4,23	26,04±4,42	0,558
LVPWd	7,3±1,08	7,69±1,46	0,287
LVPWs	14,55±1,96	14,86±2,19	0,584
LA	29,47±4,07	33,29±4,03	0,001
Ao	22,35±3,7	23,39±2,9	0,220
PA	20,22±3,7	21,54±3,27	0,170

Tablo 5: Talasemi major ve kontrol grubunda M-mod ölçümler ve sistolik fonksiyonlar

Olguların pulmoner arter akım velositesi ve diyastolik öne akımının pulsed wave Doppler ile değerlendirilmesinde;

Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun PAVEL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,185). Talasemi majorlu grupta PADİASÖN ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001). (Tablo 6)

Olguların Ekokardiyografide mitral ve triküspit kapak diyastolik fonksiyonlarının pulsed wave Doppler ile değerlendirilmesinde;

Talasemi majorlu grupta MVPW E ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,006). Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun MVPW A, MVPW E/A, MVPW IVRT, MVPW DECt ortalamaları

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Talasemi majorlu grupta MVPW Tt ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,012$). Talasemi majorlu grupta TVPW A ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Talasemi majorlu grupta TVPW E/A ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun TVPW E, TVPW IVRT, TVPW DECT, TVPW Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 6)

	Kontrol Grubu	Talasemi Major Grubu	P
PADİASÖN	0,22±0,03	0,29±0,12	0,001
PAVEL	0,99±0,21	1,3±0,97	0,185
MVPWIVRT	26,47±4,79	24,84±6,47	0,337
MVPWE	0,87±0,12	0,99±0,16	0,006
MVPWA	0,51±0,1	0,57±0,15	0,124
MVPWE/A	1,73±0,31	1,79±0,37	0,590
MVDECT	30,67±5,51	29,26±5,89	0,386
MVPWTt	486,97±99,36	420,42±89,74	0,012
TVPWIVRT	27,81±5,12	27,27±5,88	0,737
TVPWE	0,65±0,08	0,64±0,11	0,784
TVPWA	0,43±0,11	0,56±0,16	0,004
TVPWE/A	1,54±0,29	1,21±0,31	0,0001
TVDECT	29,64±6,58	30,2±6,96	0,771
TVPWTt	479,88±110,49	430,44±115,03	0,132

Tablo 6: Talasemi major ve kontrol grubunda PW Doppler verileri

Olguların doku Doppler görüntüleme ile sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

Talasemi majorlu grupta RVDtı A ve RVDtı IVRT ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,008$, $p=0,029$). Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun RVDtı E, RVDtı E/A, RVDtı DEct, RVDtıTt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun IVSDtı E, IVSDtı A, IVSDtı E/A, IVSDtı DEct, IVSDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Talasemi majorlu grupta IVSDtı IVRT ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,006$). Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun LVDtı E, LVDtı A, LVDtı E/A, LVDtı IVRT, LVDtı DEct, LVDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 7)

Olguların doku Doppler görüntüleme ile sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

Talasemi majorlu grupta RVDtı IVK ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,003$). Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun RVDtı Sv, RVDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun IVSDtı IVK, IVSDtı Sv, IVSDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Talasemi majorlu grupta LVDtı IVK ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,032$). Talasemi majorlu grup ve kontrol grubunun LVDtı Sv, LVDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 7)

	Kontrol Grubu	Talasemi Grubu	Major P
RVDtIVRT	19,18±3,69	21,76±4,44	0,029
RVEa	0,18±0,03	0,18±0,03	0,914
RVAa	0,1±0,02	0,12±0,04	0,008
RVEa/Aa	1,82±0,4	1,57±0,53	0,063
RVDtDECt	23,45±5,4	24,69±6,73	0,476
RVDtTt	415,55±119,01	375,5±81,65	0,121
RVDtIVK	0,1±0,03	0,08±0,03	0,003
RVDtSv	0,15±0,02	0,15±0,03	0,258
RVDtSt	305,5±25,33	321,25±30,74	0,053
IVSDtIVRT	18,66±3,05	21,97±4,63	0,006
IVSEa	0,13±0,02	0,13±0,02	0,295
IVSAa	0,06±0,01	0,07±0,01	0,113
IVSEa/Aa	2,2±0,48	2,1±0,52	0,471
IVSDtDECt	20,11±3,7	20,71±4,2	0,588
IVSDtTt	401,39±118,52	362,06±69,31	0,102
IVSDtIVK	0,04±0,01	0,04±0,01	0,231
IVSDtSt	305,21±25,23	317,27±27,7	0,108
IVSDtSv	0,08±0,01	0,1±0,12	0,505
LVDtIVRT	18,35±2,98	19,75±2,84	0,075
LVEa	0,18±0,03	0,18±0,03	0,818
LVAa	0,07±0,02	0,07±0,02	0,912
LVEa/Aa	2,54±0,58	2,63±0,75	0,641
LVDtDECt	17,45±3,44	18,86±3,6	0,142
LVDtTt	385,48±101,3	357,17±70,68	0,194
LVDtSv	0,11±0,02	0,09±0,02	0,057
LVDtIVK	0,05±0,02	0,05±0,01	0,032
LVDtSt	305,65±23,14	313,45±25,27	0,241

Tablo 7: Talasemi major ve kontrol grubunda doku Doppler verileri

Çalışmamızda Talasemi majorlu hastalardan sağ ve sol ventrikül PW ve doku Doppler örneklemelerinde E/Ea oranının 10' un üzerinde olduğu hastamız yoktu.

Olguların 24 saatlik Holter EKG parametrelerinin değerlendirilmesinde Talasemi majorlu grupta Tot pow, VLF, LF, HF, 24HSDNN, SDNNIN, SDANIN, RMSSD, PNN50 ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. (p=0,001, p=0,0001, p=0,001, p=0,005, p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,007, p=0,013). Talasemi majorlu olgularda Holter verilerinden Ortalama Kalp Hızı (OKH) 86,11±9,99, kontrol grubunda Ortalama Kalp Hızı (OKH) 79,3±8,86 olarak saptanmıştır. Talasemi majorlu grupta 24 saatlik Holter OKH kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,003). LF/HF oranı ortalaması Talasemi majorlu olgularda 2,36±1,74, kontrol grubunda 2,07±0,87 olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,401). (Tablo 8)

	Talasemi Major		
	Kontrol Grubu	Grubu	P
OKH	79,3±8,86	86,11±9,99	0,003
TOTPOW	5558,43±2167	3186,52±1893,16	0,0001
VLF	3671,07±1596,03	2002,52±1253,09	0,0001
LF	1185±432,43	655,96±397,38	0,0001
HF	660,4±336,31	421,11±357,2	0,005
LF/HF	2,07±0,87	2,36±1,74	0,401
SDNN	177,77±42,41	127,11±34,03	0,0001
SDNNIN	74,87±16,58	55,65±16,46	0,0001
SDANN	161,23±44,38	113,63±29,46	0,0001
rMSSD	46,97±15,19	35,93±17,79	0,007
pNN50	20,67±9,5	13,8±12,53	0,013

Tablo 8: Talasemi major ve kontrol grubunda Holter parametreleri

Çalışmamızda 12 Talasemili hastada aritmi saptanmıştır. Bunlardan, 4'ünde supraventriküler, 4'ünde ventriküler ektopik atımlar, 3'ünde hem supraventriküler hem ventriküler ektopi görülmüş; bir hastada multipl atriyal kaotik ritim izlenmiştir. MRT2* değeri 10 msn altında olan iki hastamızdan birinde sık atriyal erken atımlar, couplet ve triplet supraventriküler atımlar, saatte 20'den az monomorfik ventriküler erken atımlar saptanmıştır. Diğerinde ise aritmi izlenmemiştir.

Talasemi majorlu olgulardan MRT2 değeri 10'un altında olan yalnızca iki hasta saptandığından hastalar birinci grup 20'nin altında ve ikinci grup 20'nin üzerinde MRT2 değerlerine sahip olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bu iki grup arasında yaş , ferritin, transfüzyon öncesi hemoglobin ve toplam transfüzyon süresi ortalamaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.($p>0,05$) (Tablo 9)

Olguların Ekokardiyografide sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun EF ve KF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 9)

Olguların diyastolik ve sistolik çaplarının değerlendirilmesinde;

MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun IVSd, IVSs, LVDd, LVDs, LVPWd , LVPWs, ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların sol atriyum, aort kökü ve pulmoner arter çaplarının değerlendirilmesinde;

MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun LA , Ao ve PA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 9)

	<20 MR T2 n:9	>20 MR T2 n:38	P
EF	74,11±9,33	75,08±7,98	0,753
KF	43,89±8,7	44,21±7,33	0,910
Yaş	18,78±3,6	15,71±4,5	0,064
Ferritin	2133,37±1358,09	1404,69±972,6	0,068
Süre	14,89±2,42	13,18±4,18	0,248
Hemoglobin	9,58±0,86	9,15±0,78	0,201
IVSd	7,61±1,54	7,11±1,31	0,319
IVSs	11,7±2,29	10,79±2,24	0,281
LVDd	48,44±5,22	46,37±5,16	0,285
LVDs	26,86±4	25,84±4,54	0,542
LVPWd	7,82±1,62	7,66±1,44	0,765
LVPWs	15,17±2,37	14,79±2,17	0,647
LA	33,13±4,94	33,32±3,88	0,901
Ao	22,84±2,03	23,52±3,08	0,534
PA	23,25±2,6	21,16±3,31	0,102

Tablo 9: MRT2'ye göre gruplandırmada demografik bilgiler ve ölçümler

Olguların pulmoner arter akım velositesi ve diyastolik öne akımının pulsed wave Doppler ile değerlendirilmesinde;

MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun PA VEL ve PA DİASÖN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 10)

Olguların Ekokardiyografide mitral ve triküspit kapak diyastolik fonksiyonlarının pulsed wave Doppler ile değerlendirilmesinde;

MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun MVPW E, MVPW A, MVPW E/ A, MVPW IVRT, MVPW DECt, MVPW Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). MRT2 değeri 20'nin altında olan grupta TVPW E/A ortalaması, MRT2 değeri 20'nin üzerinde olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,017$). MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun TVPW E, TVPW A, TVPW IVRT, TVPW DECt, TVPW Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 10)

	<20 MR T2 n:9	>20 MR T2 n:38	P
PADİASÖN	0,3±0,11	0,29±0,13	0,933
PAVEL	1,08±0,17	1,34±1,06	0,516
MVPWIVRT	25,26±7,12	24,74±6,4	0,834
MVPWE	1,05±0,18	0,98±0,15	0,240
MVPWA	0,66±0,09	0,55±0,15	0,058
MVPW E/A	1,6±0,22	1,83±0,39	0,093
MVDECt	27,11±6,21	29,78±5,78	0,226
MVPWTt	401,56±80,31	425,01±92,32	0,488
TVPWIVRT	28±5,43	27,09±6,05	0,684
TVPWE	0,62±0,1	0,64±0,11	0,571
TVPWA	0,63±0,13	0,54±0,16	0,104
TVPW E/A	0,99±0,13	1,27±0,32	0,017
TVDECt	29,28±7,55	30,42±6,9	0,664
TVPWTt	408,28±85,38	435,98±121,7	0,524

Tablo 10: MRT2'ye göre gruplandırmada PW Doppler verileri

Olguların doku Doppler görüntüleme ile sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun RV Ea, RV Aa, RV Ea/Aa, RVDtı IVRT, RVDtı DECT, RVDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun IVS Ea, IVS Aa, IVS Ea/Aa, IVSDtı IVRT, IVSDtı DECT, IVSDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun LV Ea, LV Aa, LV Ea/Aa, LVDtı IVRT, LVDtı DECT, LVDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 11)

Olguların doku Doppler görüntüleme ile sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun RVDtıIVK, RVDtı Sv, RVDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun IVSDtı IVK, IVSDtı Sv, IVSDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). MRT2 değeri 20'nin altında olan grupta LVDtı St ortalaması, MRT2 değeri 20'nin üzerinde olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,015$). MRT2 değeri 20'nin altında olan grup ve 20'nin üzerinde olan grubun LVDtı IVK ve LVDtı Sv ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 11)

	<20 MR T2 n:9	>20 MR T2 n:38	P
RVDtIVRT	21,67±5,34	21,78±4,29	0,948
RVEa	0,17±0,04	0,18±0,03	0,613
RVAa	0,14±0,03	0,12±0,05	0,350
RV Ea/Aa	1,33±0,52	1,62±0,52	0,134
RVDtDECt	21,17±5,32	25,53±6,82	0,080
RVDtTt	328,83±39,79	386,55±85,39	0,056
RVDtIVK	0,06±0,02	0,08±0,03	0,110
RVDtSv	0,16±0,03	0,15±0,02	0,931
RVDtSt	313,67±13,17	323,04±33,47	0,417
IVSDtIVRT	21,56±4,77	22,07±4,65	0,769
IVSEa	0,13±0,02	0,13±0,02	0,449
IVSAa	0,07±0,02	0,07±0,01	0,880
IVS Ea/Aa	2,06±0,57	2,11±0,51	0,802
IVSDtDECt	18,94±5,06	21,15±3,92	0,161
IVSDtTt	331,61±30,71	369,67±74,34	0,143
IVSDtIVK	0,04±0,01	0,04±0,01	0,219
IVSDtSt	316,17±30,88	317,54±27,31	0,896
IVSDtSv	0,08±0,03	0,1±0,14	0,588
LVDtIVRT	19,22±3,15	19,88±2,79	0,540
LVEa	0,17±0,04	0,18±0,02	0,305
LVAa	0,07±0,03	0,07±0,02	0,809
LV Ea/Aa	2,62±0,78	2,63±0,75	0,967
LVDtDECt	18,94±1,78	18,84±3,93	0,940
LVDtTt	321,5±24,26	365,62±75,5	0,092
LVDtSv	0,09±0,02	0,1±0,02	0,196
LVDtIVK	0,04±0,01	0,05±0,01	0,695
LVDtSt	295,28±16,64	317,75±25,19	0,015

Tablo 11: MRT2'ye göre gruplandırmada doku Doppler verileri

Olguların 24 saatlik Holter EKG’de parametrelerin değerlendirilmesinde ;

MRT2 değeri 20’nin altında olan grup ve 20’nin üzerinde olan grubun OKH, TOT POW, VLF, LF, HF, LF/HF, SDNN, SDNNIN, SDANN, rMSSD, pNN50 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 12)

	<20 MR T2 n:9	>20 MR T2 n:38	P
OKH	84,89±7,61	86,41±10,55	0,688
TOT POW	2781±1255,89	3285,16±2019,52	0,480
VLF	1783,44±724,43	2055,81±1353,24	0,565
LF	634±357,81	661,3±410,83	0,856
HF	333,22±224,7	442,49±381,93	0,417
LF/HF	2,11±0,74	2,42±1,91	0,640
SDNN	118,33±20,86	129,24±36,42	0,394
SDNNIN	53,33±12,24	56,22±17,43	0,643
SDANN	105,33±21,75	115,65±30,96	0,352
rMSSD	33,89±12,54	36,43±18,95	0,705
pNN50	10,11±8,07	14,7±13,32	0,329

Tablo 12: MRT2’ye göre gruplandırmada Holter parametreleri

Talasemi majorlu olgular Ferritin değerlerine göre birinci grup 1500'ün altında, ikinci grup 1500- 2500 arasında ve üçüncü grup 2500'ün üzerinde ferritin değerlerine sahip olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bu üç grup arasında yaş , boy, kilo ,cinsiyet oranı (E/K), transfüzyon süresi ve transfüzyon öncesi hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.($p>0,05$) (Tablo 13)

Üç grupta MRT2 ortalamaları karşılaştırıldığında; 1500'ün altında, 1500-2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,024$). 2500'ün üzerinde ferritin değerlerine sahip grupta MRT2 değerleri 1500'ün altındaki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş ($p=0,019$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 13)

Olguların Ekokardiyografide sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların EF ve KF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 13)

Olguların diyastolik ve sistolik çaplarının değerlendirilmesinde;

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların IVSd, IVSs, LVDd, LVDs, LVPWd , LVPWs, ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların sol atriyum, aort kökü ve pulmoner arter çaplarının değerlendirilmesinde;

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların LA, Ao ve PA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 13)

Ferritin	<1500 n:28	1500-2500 n:12	>2500 n:7	P
EF	75,68±8,24	71,58±7,65	77,43±8,06	0,237
KF	44,89±7,63	40,75±6,5	47±7,64	0,155
Yaş	16,32±4,66	15,5±3,9	17,57±4,96	0,632
Boy	155,63±14,66	150,4±10,63	156,71±4,61	0,440
Kilo	48,54±13,46	43,53±8,02	49,14±7,99	0,424
MR T2	31,57±9,17	27,86±9,44	20,11±11,55	0,024
Cinsiyet E/K	17 (%60,7)	4 (%33,3)	2 (%28,6)	0,143
	11 (%39,3)	8 (%66,7)	5 (%71,4)	
Süre	13,36±4,19	13,83±3,41	13,57±4,32	0,924
Hemoglobin	9,11±0,79	9,38±0,96	9,39±0,69	0,558
IVSd	7,3±1,42	6,75±0,75	7,57±1,81	0,373
IVSs	10,83±2,33	10,92±2,57	11,57±1,4	0,746
LVDd	47,07±5,96	45,42±3,15	47,86±4,74	0,553
LVDs	25,85±4,91	26,83±2,95	25,43±4,83	0,758
LVPWd	7,73±1,48	7,33±1,37	8,14±1,57	0,504
LVPWs	14,88±1,96	14,33±2,27	15,71±2,93	0,423
LA	33,78±4,25	32±3,54	33,67±3,98	0,441
Ao	23,66±2,92	22,83±3,49	23,29±1,7	0,716
PA	21,71±3,26	20,33±2,45	22,43±4,16	0,412

Tablo 13: Ferritine göre gruplandırmada demografik bulgular ve kardiyak ölçümler

Olguların pulmoner arter akım velositesi ve diyastolik öne akımın pulse wave doppler ile değerlendirilmesinde;

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların PA VEL ve PA DİASÖN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 14)

Olguların Ekokardiyografide mitral ve triküspit kapak pulse wave doppler ile diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların MVPW E, MVPW E/A, MVPW IVRT, MVPW DECt, ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların MVPW A ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,035$). 1500-2500 arasındaki ferritin değerlerine sahip grupta MVPW A ortalaması 1500'ün altındaki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0,036$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). 1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların MVPW Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,032$). 2500'ün üzerinde ferritin değerlerine sahip grupta MVPW Tt ortalaması 1500'ün altındaki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş ($p=0,043$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların TVPW E, TVPW A, TVPW IVRT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,571$, $p=0,104$, $p=0,684$).

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların TVPW E/A ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,029$). 2500'ün üzerinde ferritin değerlerine sahip grupta TVPW E/A ortalaması 1500'ün altındaki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş ($p=0,047$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). 1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların TVPW DECt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

gözlenmiştir (p=0,0001). 1500'ün altında ferritin değerlerine sahip grupta TVPW DEct ortalaması 1500-2500 arasındaki gruba ve 2500'ün üzerindeki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş(p=0,0001, p=0,03), diğer gruplar arasında arasında anlamlı fark izlenmemiştir(p>0,05). 1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların TVPW Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,019). 1500'ün altında ferritin değerlerine sahip grupta TVPW Tt ortalaması 1500-2500 arasındaki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş(p=0,041) , diğer gruplar arasında arasında anlamlı fark izlenmemiştir(p>0,05). (Tablo 14)

Ferritin	<1500 n:28	1500-2500 n:12	>2500 n:7	P
PADİASÖN	0,3±0,12	0,27±0,11	0,32±0,16	0,758
PAVEL	1,47±1,24	1,08±0,21	1,02±0,14	0,420
MVPWIVRT	25,97±6,84	23,08±5,87	23,5±5,84	0,373
MVPWE	0,97±0,18	1,03±0,13	1,02±0,08	0,505
MVPWA	0,53±0,1	0,65±0,21	0,61±0,1	0,035
MVPW E/A	1,86±0,35	1,68±0,41	1,71±0,37	0,343
MVDEct	30,19±5,67	28,67±6,95	26,71±4,54	0,359
MVPWTt	448,33±78,11	390,08±103,33	364,79±73,68	0,032
TVPWIVRT	28,74±4,76	25,67±8,28	24,36±3,28	0,116
TVPWE	0,65±0,11	0,63±0,12	0,62±0,09	0,822
TVPWA	0,52±0,15	0,61±0,17	0,62±0,13	0,140
TVPW E/A	1,31±0,29	1,09±0,33	1,03±0,2	0,029
TVDEct	33,74±4,99	23,75±5,86	27,57±6,7	0,0001
TVPWTt	468,7±90,13	378,63±155,05	361,92±36,55	0,019

Tablo 14: Ferritine göre gruplandırmada PW Doppler verileri

Olguların sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül doku doppler ile diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların RV Aa, RV Ea/Aa, RVDtı IVRT, RVDtI Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,448, p=0,967, p=0,641, p=0,123$).

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların RV Ea ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,028$). 2500'ün üzerinde ferritin değerlerine sahip grupta RV Ea ortalaması 1500'ün altındaki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0,021$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 15)

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların RVDtı DECT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). 1500'ün altında ferritin değerlerine sahip grupta RVDtı DECT ortalaması 1500-2500 arası gruba ve 2500'ün üzerindeki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0,01, p=0,005$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların IVS Ea, IVS Aa, IVS Ea/Aa, IVSDtı IVRT, IVSDtı DECT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,788, p=0,544, p=0,476, p=0,196, p=0,117$). 1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların IVSDtI Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,020$). 1500'ün altındaki ferritin değerlerine sahip grupta IVSDtI Tt ortalaması 1500-2500 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0,047$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 15)

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların LV Ea, LV Aa, LV Ea/Aa, LVDtı IVRT, LVDtı DECT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,532, p=0,957, p=0,993, p=0,708, p=0,476$). 1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların LVDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,024$). 2500'ün üzerinde ferritin değerlerine sahip grupta LVDtı Tt ortalaması

1500'ün altındaki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş ($p=0,042$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 15)

Olguların sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül doku Doppler ile sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların RVDtı IVK, RVDtı Sv ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,800$, $p=0,988$). 1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların RVDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,003$). 1500'ün altında ferritin değerlerine sahip grupta RVDtı St ortalaması 1500-2500 arası gruba ve 2500'ün üzerindeki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0,007$, $p=0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 15)

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların IVSDtı IVK, IVSDtı Sv, IVSDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

1500'ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500'ün üzerindeki grupların LVDtı IVK, LVDtı Sv ve LVDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 15)

Ferritin	<1500 n:28	1500-2500 n:12	>2500 n:7	P
RVDt _{IVRT}	22,02±3,81	20,67±4,59	22,57±6,63	0,601
RVEa	0,17±0,03	0,18±0,03	0,21±0,04	0,028
RVAa	0,12±0,04	0,13±0,05	0,14±0,04	0,448
RV Ea/Aa	1,58±0,55	1,54±0,52	1,54±0,56	0,967
RVDt _{DECt}	27,5±6,44	21,29±4,76	19,29±5,02	0,001
RVDt _{Tt}	395,54±76,8	347,79±91,06	342,86±68,67	0,123
RVDt _{IVK}	0,08±0,03	0,08±0,03	0,08±0,03	0,988
RVDt _{Sv}	0,15±0,03	0,15±0,02	0,16±0,03	0,800
RVDt _{St}	333,27±27,05	302,67±25,3	305±33,27	0,003
IVSDt _{IVRT}	22,81±4,46	19,82±4,98	22,07±4,21	0,196
IVS Ea	0,13±0,02	0,13±0,02	0,14±0,02	0,788
IVS Aa	0,07±0,01	0,06±0,01	0,06±0,02	0,549
IVS Ea/Aa	2,04±0,54	2,09±0,4	2,31±0,61	0,476
IVSDt _{DECt}	21,74±4,34	19,55±3,82	18,57±3,31	0,117
IVSDt _{Tt}	385±70,84	330,23±60,23	323,57±38,48	0,020
IVSDt _{IVK}	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,02	0,779
IVSDt _{St}	323,63±29,81	308,41±17,1	306,64±28,79	0,168
IVSDt _{Sv}	0,08±0,01	0,08±0,01	0,19±0,31	0,081
LVDt _{IVRT}	19,84±3,17	19,18±2,31	20,29±2,36	0,708
LV Ea	0,18±0,03	0,19±0,02	0,17±0,03	0,532
LV Aa	0,07±0,02	0,07±0,02	0,07±0,03	0,957
LV Ea/Aa	2,62±0,79	2,64±0,7	2,66±0,78	0,993
LVDt _{DECt}	19,39±4,03	18,17±2,98	17,93±2,59	0,476
LVDt _{Tt}	378,93±71,51	334,67±66,56	308,71±34,68	0,024
LVDt _{Sv}	0,1±0,02	0,1±0,02	0,09±0,02	0,650
LVDt _{IVK}	0,04±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,688
LVDt _{St}	317,79±26,64	312±25,48	298,57±12,71	0,195

Tablo 15: Ferritine göre gruplandırmada doku Doppler verileri

Olguların 24 saatlik Holter EKG’de parametrelerin değerlendirilmesinde ;

1500’ün altında, 1500- 2500 arasında ve 2500’ün üzerindeki grupların OKH, TOT POW, VLF, LF, HF, LF/HF, SDNN, SDNNIN, SDANN, rMSSD, pNN50 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 16)

Ferritin	<1500 n:28	1500-2500 n:12	>2500 n:7	p
OKH	86,41±9,98	86,08±11,5	85±8,47	0,948
TOT POW	3307,63±1637,93	3313,33±2467,04	2502±1857,91	0,593
VLF	2074,15±1120,51	2071,42±1665,45	1608,14±1018,23	0,674
LF	646,52±307,33	724,83±539,1	574,29±473,84	0,724
HF	434,04±370,63	473,67±329,58	281,14±365,22	0,514
LF/HF	2,3±1,9	2,01±1,31	3,14±1,71	0,389
SDNN	128,41±27,92	133,08±46,69	111,86±30,97	0,413
SDNNIN	56,81±14,02	56,25±21,08	50,14±18	0,637
SDANN	114,93±26,77	119,17±36,99	99,14±24,16	0,346
rMSSD	35,52±15,38	38,58±22,67	33±19,52	0,797
pNN50	14,07±12,1	15,25±14,19	10,29±12,41	0,705

Tablo 16: Ferritine göre gruplandırmada Holter parametreleri

Talasemi majorlu olgular LVDd değerlerine göre birinci grup kiloya göre normal LVDd, ikinci grup kiloya göre geniş LVDd değerlerine sahip olmak üzere iki gruba ayrıldı.

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun yaş, MRT2, ferritin, transfüzyon öncesi hemoglobin ve toplam transfüzyon süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi($p>0,05$). Ancak LVDd geniş olan

grupta boy ve kilo ortalamaları normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu($p=0,012$, $p=0,009$). (Tablo 17)

Olguların Ekokardiyografide sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun EF ve KF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 17)

Olguların diyastolik ve sistolik çaplarının değerlendirilmesinde;

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun IVSd, IVSs, LVPWd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). LVDd geniş olan grupta LVDs ve LVPWs ortalamaları LVDd normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,005$, $p=0,031$).

Olguların sol atriyum, aort kökü ve pulmoner arter çaplarının değerlendirilmesinde;

LVDd geniş olan grupta LA, Ao ve PA ortalamaları LVDd normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$, $p=0,037$, $p=0,016$). (Tablo 17)

Olguların pulmoner arter akım velositesi ve diyastolik öne akımın pulse wave doppler ile değerlendirilmesinde;

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun PA VEL ve PA DİASÖN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 18)

Olguların Ekokardiyografide mitral ve triküspit kapak pulse wave doppler ile diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun MVPW E, MVPW A, MVPW E/ A, MVPW IVRT, MVPW DECt, MVPW Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun TVPW E, TVPW A, TVPW E/A, TVPW IVRT, TVPW DECt, TVPW Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 18)

	LVDd n:30	Normal LVDd n:17	Patolojik p
EF	74,45±8,09	76,18±8,35	0,493
KF	43,34±7,31	46±7,73	0,251
Yaş	15,66±4,13	17,82±4,59	0,106
Boy	151,46±11,74	160,69±10,53	0,012
Kilo	44,31±10,64	53,31±10,67	0,009
MR T2	28,61±9,5	29,92±11,71	0,679
Ferritin	1617,95±1042,02	1410,17±1191,99	0,539
Süre	13,21±3,77	14,35±4,12	0,342
Hemoglobin	9,29±0,84	9,04±0,74	0,313
IVSd	7,16±1,11	7,35±1,73	0,639
IVSs	10,87±2,34	11,24±2,17	0,605
LVDs	24,64±3,8	28,35±4,64	0,005
LVPWd	7,43±1,15	8,24±1,79	0,068
LVPWs	14,43±2,07	15,82±2,01	0,031
LA	31,54±3,44	36,44±3,14	0,0001
Ao	22,68±2,77	24,52±2,89	0,037
PA	20,61±3,01	23,08±3,29	0,016

Tablo 17: LVDd'ye göre gruplandırmada demografik bilgiler ve ölçümler

	LVDd n:30	Normal LVDd n:17	Patolojik p
PADİASÖN	0,3±0,14	0,3±0,08	1,000
PAVEL	1,08±0,21	1,67±1,54	0,065
MVPWIVRT	24,4±6,54	25,91±6,46	0,455
MVPWE	0,98±0,12	1±0,22	0,636
MVPWA	0,59±0,16	0,54±0,12	0,246
MVPW E/A	1,73±0,36	1,9±0,38	0,141
MVDECt	29,29±6,65	29,59±4,51	0,869
MVPWTt	417,63±86,9	431,82±94,46	0,610
TVPWIVRT	26,16±5,4	29,18±6,48	0,100
TVPWE	0,62±0,11	0,67±0,11	0,137
TVPWA	0,53±0,15	0,59±0,17	0,256
TVPW E/A	1,23±0,32	1,2±0,3	0,756
TVDECt	30,23±7,3	30,97±5,76	0,724
TVPWTt	418,08±98,34	456,81±141,41	0,291

Tablo 18: LVDd'ye göre gruplandırmada PW Doppler verileri

Olguların sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül doku doppler ile diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun RV Ea, RV Aa, RV Ea/Aa, RVDtı IVRT, RVDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). LVDd geniş olan grupta RVDtı DECT ortalaması LVDd normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,046$).

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun IVS Aa, IVS Ea/Aa, IVSDtı IVRT, IVSDtı DECT, IVSDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). LVDd geniş olan grupta IVS Ea ortalaması LVDd normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,010$).

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun LV Ea, LV Aa, LV Ea/Aa, LVDtı IVRT, LVDtı DECT, LVDtı Tt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 19)

Olguların sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül doku doppler ile sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun RVDtı IVK, RVDtı Sv, RVDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun IVSDtı IVK, IVSDtı Sv, IVSDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun LVDtı IVK, LVDtı Sv ve LVDtı St ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 19)

	LVDd Normal n:30	LVDd Patolojik n:17	P
RVDt _{IVRT}	21,78±4,36	21,76±4,84	0,994
RV Ea	0,18±0,03	0,18±0,03	0,939
RV Aa	0,13±0,05	0,11±0,03	0,137
RV Ea/Aa	1,46±0,48	1,72±0,59	0,106
RVDt _{DECt}	23,28±7,08	27,38±5,47	0,046
RVDt _{Tt}	372,1±89,53	383,79±70,24	0,647
RVDt _{IVK}	0,08±0,03	0,07±0,02	0,087
RVDt _{Sv}	0,15±0,03	0,16±0,02	0,126
RVDt _{St}	314,97±28,16	332,68±33,31	0,061
IVSDt _{IVRT}	22,07±4,54	22,03±4,94	0,976
IVS Ea	0,13±0,02	0,14±0,02	0,010
IVS Aa	0,07±0,02	0,07±0,01	0,841
IVS Ea/Aa	1,97±0,45	2,28±0,59	0,057
IVSDt _{DECt}	20,83±4,69	20,5±3,58	0,804
IVSDt _{Tt}	357,61±70,15	374,97±66,21	0,419
IVSDt _{IVK}	0,04±0,01	0,04±0,02	0,778
IVSDt _{St}	314,31±23,88	323,65±32,75	0,281
IVSDt _{Sv}	0,08±0,02	0,13±0,2	0,174
LVDt _{IVRT}	20,07±2,72	19,32±3,11	0,401
LV Ea	0,18±0,02	0,18±0,03	0,714
LV Aa	0,07±0,02	0,07±0,02	0,957
LV Ea/Aa	2,61±0,74	2,7±0,79	0,725
LVDt _{DECt}	19,09±3,75	18,65±3,46	0,696
LVDt _{Tt}	359,88±76,25	355,38±63,43	0,839
LVDt _{Sv}	0,09±0,02	0,1±0,02	0,179
LVDt _{IVK}	0,05±0,01	0,05±0,01	0,854
LVDt _{St}	310,14±24,35	320,68±26,02	0,174

Tablo 19: LVDd'ye göre gruplandırmada doku Doppler verileri

Olguların 24 saatlik Holter EKG’de parametrelerin değerlendirilmesinde ;

LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun OKH, TOT POW, VLF, HF,LF/HF, SDNN, SDNNIN, SDANN, rMSSD, pNN50 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). LVDd geniş olan grupta LF ortalaması LVDd normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,036$). (Tablo 20)

	LVDd n:30	Normal LVDd n:17	Patolojik P
OKH	88±9,79	83,88±9,15	0,173
TOT POW	2740,38±1415,21	3580,5±1878,49	0,097
VLF	1682,86±935,13	2275,25±1093,87	0,062
LF	546,76±298,88	772,56±395,69	0,036
HF	369,76±314,99	487,94±419,46	0,291
LF/HF	2,31±1,56	2,44±2,11	0,812
SDNN	119,66±25,08	132,06±30,28	0,147
SDNNIN	52,31±13,99	58,69±16,15	0,173
SDANN	107,97±24,08	117,63±27,77	0,229
rMSSD	33,62±15,18	37,44±19,56	0,471
pNN50	12,66±11,31	14,19±13,4	0,686

Tablo 20: LVDd’ye göre gruplandırmada Holter parametreleri

5.TARTIŞMA

Talasemi majorlu hastalarda uzun süreli transfüzyon tedavisi, ekstrasvazal hemoliz ve demirin artmış intestinal absorpsiyonu aşırı demir yüküne yol açar. Bunun sonucunda birçok organda hemosideroz gelişir. Miyokartta demir depolanması kalpte ventrikül disfonksiyonu ile sonuçlanır. Bu hastalarda en sık ölüm nedeni konjestif kalp yetmezliği ve aritmilerdir. Kalbin hemakromatozu genel olarak sol ventrikül diyastol çapında artma ve sistolik fonksiyonlarda bozulma ile karakterli dilate kardiyomiyopati olarak tanımlanmasına karşın, bazı hastalarda azalmış ventrikül dolumu nedeniyle restriktif kardiyomiyopati olarak da karşımıza gelebilmektedir. Sistolik fonksiyon bozukluğu daha sık olarak araştırılmakla birlikte, diyastolik fonksiyon bozukluğu konusunda da bildiriler artmaktadır (284-290).

Hayvan deneylerinde demir ilişkili kardiyak toksisitenin başlangıçta miyokard kontraktilitesinden önce elektriksek iletiyi bozduğu görülmüştür (291). Postmortem incelemelerde miyokardial hücrelerde demir depolanmasına bağlı atrial ve ventriküler dilatasyon, ventrikül duvarlarında kalınlaşma, total kalp ağırlığında belirgin artış, miyokard ve ileti sisteminde fibrozis gösterilmiştir (290,292). Semptomatik kalp yetersizliği ortaya çıktığında, prognoz oldukça kötüdür ve ekokardiyografik olarak ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulmuştur. Gerek semptomların gerek sistolik fonksiyonlarda ekokardiyografik anormalliklerin geç ortaya çıkması nedeni ile kardiyomiyopatinin erken tanınması zordur (293).

Erken kardiyak bozulmanın tespiti hastanın yaşam süresi ve yaşam konforu açısından önemlidir. Pediatri yaş gruplarındaki talasemi major tanısı ile takip edilen hastaların kardiyolojik açıdan izlemi ve izlem süresince erken kardiyak bozulmayı gösterecek parametrelerin saptanması önemlidir.

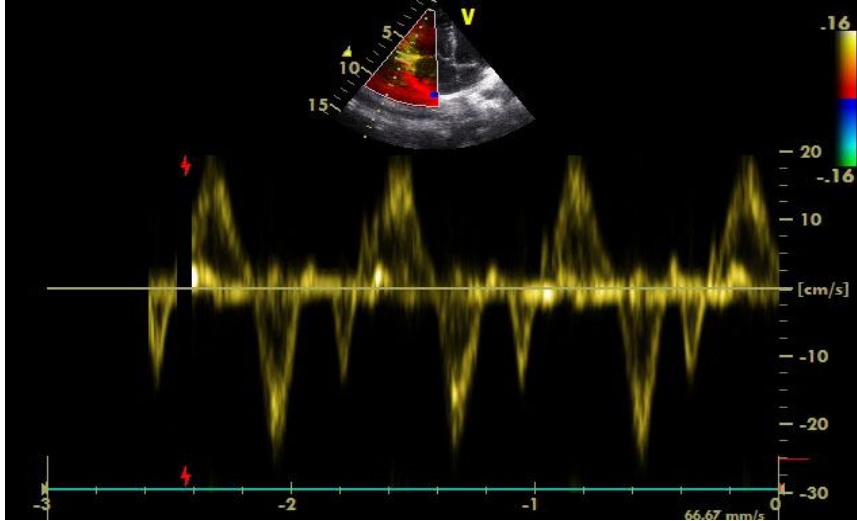
Çalışmamızda talasemi majorlül hastalarda erken kardiyak bozulmanın saptanmasında hangi kardiyak verilerden yararlanacağımızı saptamaya çalıştık. Çalışmamızdaki yaş, cinsiyet, boy, kilo yönünden homojen olan talasemili (n=47) hastalarımız ve kontrol grubunun (n= 50) kardiyak fonksiyonları karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar, kardiyak MRT2* skoruna, ferritin değerlerine ve sol ventrikül

diyastolik ölçümlerine göre gruplandırılarak karşılaştırma yapıldı. Çalışmamızdaki parametrelerin anemiye veya hipervolemiye bağlı gelişebilecek hemodinamik değişmelerden etkilenmesini minimuma indirmek için hasta grubuna transfüzyon sonrasındaki ilk haftada bakıldı.

Çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonları (EF, KF) kontrol grubu ile benzerken m-mode ile ölçülen kardiyak ölçümler normal saptanmıştır. Sadece talasemili hastalarda ortalama LVDd kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastalarımızın hiçbirisinde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmadığından, LVDd genişliğinin Talasemili hastalarda görülen kompensatuar kardiyak debi artışı nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda LVDd ölçülen hastaların, 17'sinde kilosuna göre LVDd normalden geniş olarak saptandı. LVDd geniş olan hastaların yaş ortalaması $17,82 \pm 4,59$ idi. LVDd geniş grup ve LVDd normal olan grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). LVDd genişliği artmış olan grubun kardiyak ölçümlerinde LVDs, LVPWs değerleri LVDd normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış bulundu. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, MRT2*, ferritin, kalp hızı değişkenlikleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Diyastolik fonksiyonların incelenmesinde mitral kapak PW Doppler incelemesinde Talasemi majorlu grubun MVPW E ortalamasının kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Triküspit kapak PW Doppler incelemesinde Talasemi major grubunda kontrol grubuna göre A velosite ortalamasında artma ve E/A ortalamasında anlamlı azalma saptanmıştır. Doku Doppler ile diyastolik ve sistolik fonksiyonlar incelendiğinde, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma olmadan, sağ ventrikül A velositesi, septum ve sağ ventrikül IVRT süresinde Talasemi major grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmış, ancak sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren E/A oranında ve deselarasyon zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sağ ventrikül doku Doppler incelemesinde Talasemi major grubunda sağ ventrikül sistolik fonksiyon parametreleri normal saptanmıştır.

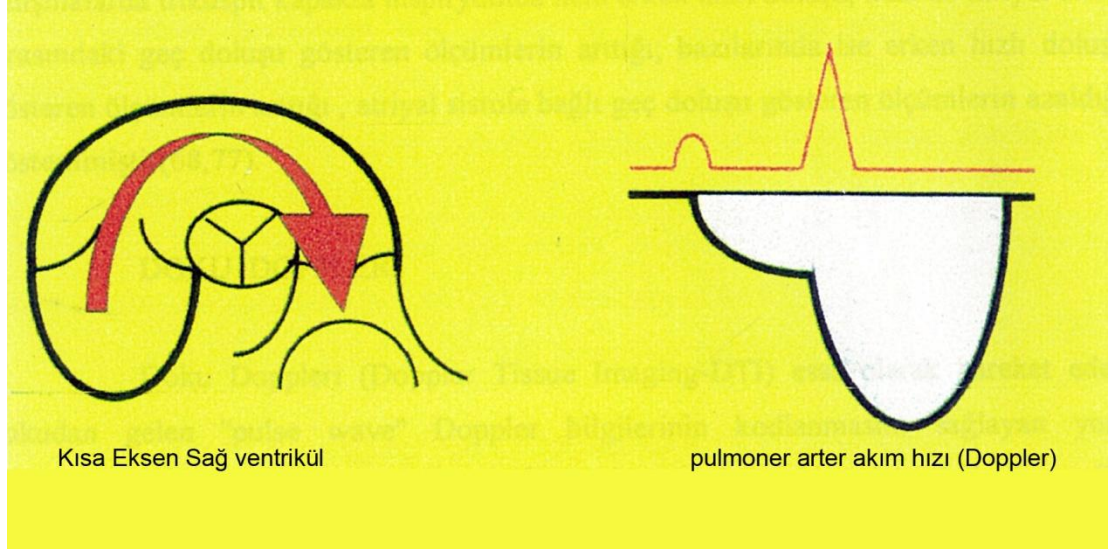


Şekil 8: Sağ ventrikül doku Doppler akım örneği

Pulmoner arter diyastol sonu öne akımında talasemi majorlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır ($p= 0,001$). Sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde güçlükler vardır. Sağ ventrikülün kompliyansının azaldığı durumlarda hatta ciddi kompliyans bozukluğunda bile E/A oranları ve deselerasyon zamanları normal olabilir (294,295). Bu nedenle sağ ventrikül kompliyans azlığının değerlendirilmesinde pulmoner arter akımlarının incelenmesi yararlı olabilir (Şekil 9). Sağ ventrikül kompliyans azlığında sağ ventrikül, sağ atriyum ile pulmoner arter arasında pasif bir kondüit rolü oynar. Geç diyastolde sağ ventrikül basıncı pulmoner arterden daha yüksek seviyelere çıkarak, pulmoner kapağın erken açılmasına ve pulmoner arter içinde antegrad akıma neden olur (296-303,304,295). Doppler ile RV diyastolik fonksiyonlarında anlamlı bir bozulma olmadan pulmoner arterde geç diyastolik akımın varlığı sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

İlk kez sağ ventrikül diyastolik işlevlerini araştıran Doppler çalışması 2001 yılında Hahalis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (305). Daha önce yapılan çalışmalarda sağ kalp yetersizliğinin pulmoner hipertansiyona ikincil olduğu ileri sürülmüşse de (306,307), son bildirilen yayınlardaki sonuçlar sağ kalp yetersizliğinin birincil geliştiğini desteklemektedir (308,305). Kalp ile ilişkili hemokromatozun ölüm sonrası incelenmesinde her iki ventrikülün de eşit düzeyde tutulduğu gösterilmiştir (309). Sağ ventrikülün ilk etkilenen bölme olması, ince

duvarlı ve görece daha az sayıda kas hücrelerine sahip bu bölgede demir toksisitesine bağlı kas hücre dejenerasyonu ve fibröz doku gelişiminin diyastolik bozukluklar ve daha hızlı işlev bozukluğuna yol açmış olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 9: Pulmoner arter geç diyastolik akım şeması ve Dopplerde akım velositesi

Talasemide demirin birikimi yama şeklinde olup, genel kalp işlevleri normal olsa bile hastalığın erken döneminde henüz klinik bulgular oluşmadan bölgesel duvar hareket bozuklukları gelişebilmektedir (310). Hamdy ve arkadaşlarının sağ ventrikül işlevini değerlendirdikleri çalışmada çocukluk çağındaki talasemi major hastalarında anormal gevşeme tipinde diyastolik işlev bozukluğunun geliştiğini saptamışlardır (311). Beta talasemili hastalarda yapılan bir çalışmada Silvilairait ve arkadaşları sol ventrikül E/Ea oranı ile ferritin oranları arasında uyum olduğunu saptamıştır (312). E/Ea 10'un üzerinde ise ventrikül dolum basıncı artmış demektir ve diyastolik disfonksiyonu gösterir. Çalışmamızda sağ ve sol ventrikül PW ve doku Doppler örneklemelerinde E/Ea oranının 10' un üzerinde olduğu hastamız yoktu.

Larussi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistolik fonksiyonlar normal iken, kontrollere kıyasla diyastolik akım hızlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (313). Vogel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sistolik fonksiyonlar normal iken, diyastolik erken akım hızları anlamlı olarak düşük çıkmıştır (310). Vogel ve arkadaşlarının yaptığı çalışma Larussi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan daha büyük yaş grubuna sahip olan hastalardan oluşmaktaydı. Sonuçlardaki bu farklılık,

hasta yaş ortalamasının (22 + 6 yıl) küçük olması ve demir birikiminin henüz erken evrede olmasıyla açıklanmıştır. Çalışmamızda ise hasta grubunun yaş ortalaması 16,3±4,47'dır.

Talasemi major hastalarında kronik hemolitik anemiye bağlı ventriküler kontraktilite ve kalp debisinde artış, ventriküllerde genişleme ve demir birikimi kardiyak fonksiyon bozukluğuna zemin oluşturur. Myokardiyal demir birikimine bağlı restriksiyon sol ve sağ ventrikül hareketlerini engelleyerek pulmoner hipertansiyona neden olur (314,315). Ayrıca, yeterli transfüzyon yapılmayan hastalardaki doku hipoksisi, yüksek kalp debisine bağlı pulmoner vasküler endotel hasarı, sık akciğer enfeksiyonları, göğüs duvarı deformiteleri ve ekstra medüller hematopoezis kitlelerinin oluşması da pulmoner hipertansiyonu arttırabilir. Yaşla birlikte artan pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı kalp yetmezliğine neden olur (314). Demir birikimi ile ilişkili kardiyomiyopatinin ileri evrelerinde görülen tipik bulgular sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, pulmoner ve periferik ödem, aritmiler ve konjestif semptomların ortaya çıkmasından kısa süre sonraki yüksek mortalitedir (316,317). Demir birikimine bağlı myokardiyal parankim hasarı dışında lipid peroksidasyon ürünlerinin artışının da talasemi major hastalarında atherojenik vasküler komplikasyonların görülmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (318). Demir birikimi çoğunlukla epikardiyal tabakalarda olmak üzere ventriküler septum veya serbest duvarda oluşabilir. β -talasemi major hastalarında sistemik arteriyel endotelial disfonksiyonu görülür (319).

Kalp yetmezliği gelişiminde demir birikiminin dışında myokardit ve arteriyel disfonksiyon da rol oynar (320). Vasküler endotelial hücreler talasemili hastalara ait serum ile inkübe edildiğinde in vitro olarak solubl adhezyon moleküllerinde artış, endotel hücrelerin mitozlarında azalma ve apoptozisi destekleyen morfolojik bulguların görülmesi gibi bozukluklar oluşmaktadır (321,322). Talasemili hastaların serumlarında intersellüler adhezyon molekülü 1 (sICAM-1), vasküler adhezyon molekülü 1 (sVCAM-1), trombomodulin ve E-selektin düzeylerinin artığı gösterilmiştir (323,324,325). Deneysel çalışmalarda demirin endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) bioaktivitesini NO sentetaz enzimini engelleyerek azalttığı gösterilmiştir (322). Hayvan deneylerinde demir ilişkili kardiyak toksisitenin başlangıçta

miyokard kontraktilitesinden önce elektriksek iletiyi bozduğu görölmüştür (326). Antioksidan ve demir bağlama fonksiyonlarını engellediği için apolipoprotein E gen mutasyonlarının talasemi hastalarında kalp yetmezliği gelişiminde risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (327).

Kalp yetmezliği β -talasemi major hastalarında asıl mortalite nedeni olduğu halde tromboembolik olaylar, inme ve myokard enfarktüsü sık görölmemektedir (328). Splenektomili hastalarda C-reaktif protein, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü düzeyinin yüksek olması trombosit aktivasyonun göstergesi olarak yorumlanmıştır (329,330). Bu hastalarda serum düşük dansiteli kolesterol düzeylerinin düşük olmasının aterosklerotik komplikasyonların gelişmesini önlediği düşünülmektedir (331). Kardiyak disfonksiyonun yanında pulmoner emboli, tiroid fonksiyon bozuklukları ve aritmi gelişimi de bildirilmiştir (332). Talasemili hastalarda hafif şiddette perikardiyal effüzyon ve perikard kalınlaşmasının eşlik ettiği perikardit gelişimi sıktır. Endokardiyal kalsifikasyon ve yüksek debili kalp yetmezliği sonucu kalp kapak lezyonları oluşur (333).

Endotelyal disfonksiyon vasküler inflamasyon göstergesi olabileceği gibi aterojenik süreçte damar duvarı bozukluklarının da erken bulgularından biri olabilir. Kardiyovasküler hastalıklarda endotel bozuklukların prognostik önemini belirlemek için yapılan çalışmalar mevcuttur (334,335). Cheung ve ark.'nın yaptığı çalışmada β -talasemi major hastalarındaki demir birikiminin nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak endotel disfonksiyona neden olduğu öne sürölmüştür (336).

Çalışmamızda Talasemi majorlu olgular Ferritin değerlerine göre birinci grup 1500'ün altında, ikinci grup 1500- 2500 arasında ve üçüncü grup 2500'ün üzerinde ferritin değerlerine sahip olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Yapılan çalışmalarda ferritin düzeyleri arasında belirgin fark olmasa da kadın hastaların sürvisinin erkek hastalara göre daha iyi olduğu, kalp yetersizliği insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir (337). Çalışmamızda kadın hastalar erkeklere göre daha fazla olsa da ferritin değerlerine göre yapılan gruplandırmada grupların cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hastalar yaşça henüz ailelerine bağımlıdır, hastanemize gelen hastalar hastalıkları hakkında ve izlemleri hakkında gerekli bilgileri almaktadır,

aileler çocuklarını zamanında ve cinsiyet gözetmeksizin getirdiklerinden bizim çalışmamızda böyle bir fark görülmemektedir, yukarıdaki çalışmada ise hasta grubu çalışmamıza göre daha ileri yaştadır. İleri yaşlarda kadın hastaların daha düzenli takibe geldikleri için kalp yetersizliği insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır (337).

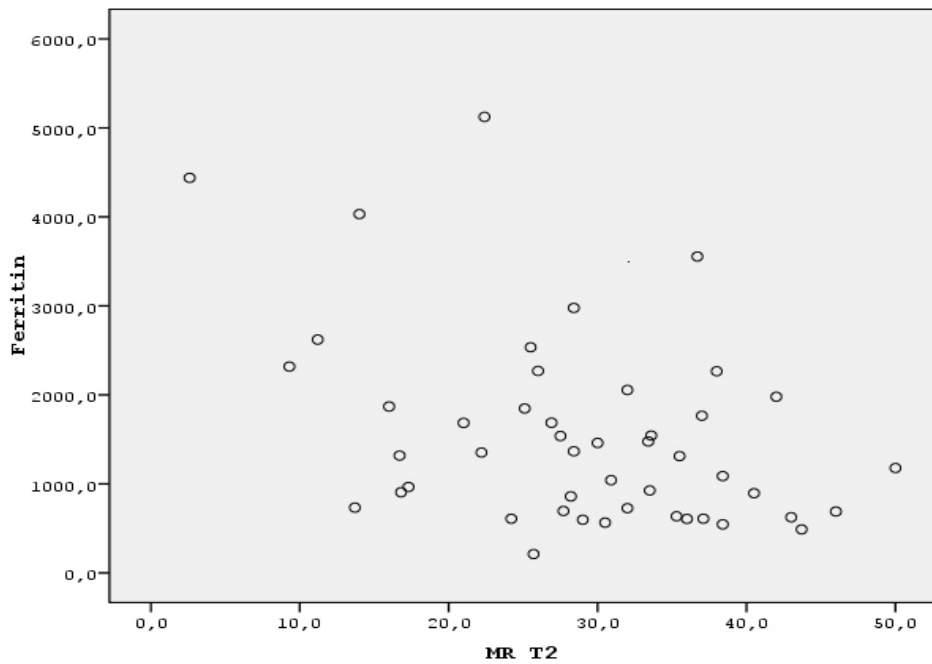
Takip süreleri 10 yılın üzerinde olan iki ayrı çalışma, talasemi major hastalarında etkili subkütan DFO uygulamasının demir yüklenmesi komplikasyonlarını azaltarak uzun yaşam süresi sağladığını kesin olarak göstermiştir. Vücut demir yükü, her iki çalışmada da klinik seyri etkileyen en önemli faktör olarak ortaya çıkmıştır. Olivieri ve arkadaşlarının çalışmasında DFO tedavisinin etkinliği serum ferritin değerleriyle izlenmiştir. Ferritin ölçümlerinin % 33'ünden azı 2500 ng/mL üzerinde olanların kardiyak hastalıksız olası 10 yıllık yaşam süresi DFO tedavisinden sonra % 100 ve 15 yıldan sonra % 91 bulunurken, ferritin ölçümlerinin % 67'sinden fazlası 2500 ng/mL üzerinde olanların kardiyak hastalıksız olası yaşam süreleri 10 yıldan sonra % 38, 15 yıldan sonra da % 18'dir. Yetersiz şelasyon sonucunda kalp yetersizliği gelişen hastalarda ise mortalite %50 bulunmuştur (338,339-341).

Olivieri ve ark.'nın yaptığı retrospektif çalışmada kronik transfüzyon uygulanan β -talasemi majorlu hastalarda ferritin düzeyi 2500 ng/ml ve altında olanların prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir (339). Ferritin değerlerinin 1000 ng/ml düzeyi sınır kabul edildiği diğer bir çalışmada bu değer altındaki hastalarda kardiyak komplikasyonların ve hipogonadizmin daha az görüldüğü saptanmıştır (338). Ayrıca ferritin düzeyleri arasında belirgin fark olmasa bile kadın

hastaların sürvisinin erkek hastalara göre daha iyi olduğu, kalp yetmezliği insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir (337). Kalp yetersizliği olan 52 talasemi majorlu hastanın 5 yıl süreyle izlendiği başka bir çalışmada ferritin düzeyinin sürviyle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (342).

Serum ferritin düzeyinin demir birikimini göstermede güvenilir bir test olmadığına yönelik veriler mevcuttur. Ferritin bir akut faz reaktanı olarak inflamasyon, infeksiyon ve birçok kronik hastalık varlığından etkilenmektedir (343-345). Çalışmamızda ferritin düzeylerine göre oluşturulan grupların yaş, boy, kilo,

transfüzyon öncesi hemoglobin ve kardiyak ölçümlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sağ ve sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarında (EF, KF) gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Diyastolik fonksiyonlarında PW ve doku Doppler ile sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. 2500'ün üzerinde ferritin değerlerine sahip grupta MRT2 değerleri 1500'ün altındaki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş, diğer gruplar arasında arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Grafik 1). Ayrıca tüm grupların ortalama MRT2* değerleri 20'nin üzerinde saptanmıştır. MR değeri 10'un altında olan 2 hastanın ferritin değerleri 4439 ng/ml ve 2318 ng/ml idi. Ferritin değerlerine göre yapılan gruplamada kalp hızı değişkenliklerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



Grafik 1: MRT2* ve Ferritin değerlerinin korelasyonunu gösteren dağılım grafiği

Çalışmamızda, nörokardiyak otonomik regülasyonu gösteren Holter kalp hızı değişkenliği parametrelerinden TOT POW, VLF, LF, HF, SDNN, SDANN, rMSSD, pNN550 Talasemi majorlu grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, ortalama kalp hızı (OKH) ise yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda kalp hızı değişkenliğinin erken demir birikimini göstermedeki değerliliğini araştırdık. Kalp hızı değişimi kalbin otonomik nöral disfonksiyonunu

göstermek için invaziv olmayan bir tekniktir. Azalmış kalp hızı değişimi kötü prognoz ile ilişkilidir. Sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD), sempatik-parasempatik denge hakkında bilgi vermekte ve kardiyak otonom tonüsün göstergelerinden biri olarak değerlendirilmektedir. KHD analizi, seçilmiş hasta gruplarında mortalite riskini belirlemede ve otonom değişikliklere sinoatriyal yanıtları değerlendirmede oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır (346). Talasemi majorlu hastalarda ritm bozuklukları sıklıkla 2. dekatta atrial ekstrasistollerle başlamaktadır, sonrasında ventriküler ekstrasistoller ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek artmaktadır. Talasemilerde kardiyak etkilenme aritmilerle başlayıp kalp yetersizliğine doğru gitmektedir. Dirençli aritmilerle birlikte ejeksiyon fraksiyonunda azalma varsa bu bir yıl içinde kalp yetersizliği gelişeceğinin göstergesidir (347).

Kalp hızı değişimindeki azalma ani ölüm riski ve bütün ölüm riskleri için önemli bir göstergedir (267,273,274). Temel hipotez kalp hızı değişiminin direkt olarak intakt nörokardiyak otonomik regülasyona bağımlı olması ve kalp hızı değişimindeki azalmanın elektrikli instabiliteye bağlı otonomik disfonksiyonu yansıttığının düşünülmesi temeline dayanmaktadır. Adrenerjik aktivite artışı veya koruyucu parasempatik aktivitenin azalması ölümcül disritmilerin patofizyolojisini açıklamaktadır (275-278). Kleiger, Odemuyiwa ve ark. birbirlerinden bağımsız geniş hasta kohortlarında kalp hızı değişiminde saptadıkları azalma ile ventriküler disritmiler arasındaki pozitif korelasyon dikkat çekicidir (279, 280). Vybiral ve ark. yaptıkları çalışmada kısa dönem kalp hızı değişimi kayıtları ile uzun süreli kayıtlardan elde edilen verilerin, uzun dönemde yüksek riskli hastaları sadece kalp hızı değişimi ile süregen ventriküler tasikardi insidansını, programlı ventriküler stimülasyon ile indüklenilebilme olasılığı ile aynı olarak saptamışlardır (348).

Yeragani ve arkadaşları erişkin popülasyon ile karşılaştırdığında 4-12 yaş arası çocuklarda parasempatik modülasyonun daha baskın olduğunu saptamışlardır (349). Sinyal ortalama elektrokardiyografi (SAEKG)'de geç ventriküler potansiyel saptanan olgularda aynı zamanda kalp hızı değişiminde gözlenen koruyucu parasempatik aktivitenin azalması ile adrenalin ve noradrenalin salınımıyla ortaya çıkan artmış sempatik aktivitenin potansiyel ventriküler disritmilerin fizyopatolojisini açıklamaya bu bağlamda yardımcı olduğunu düşündürmektedir.

Kalp hızı değişimindeki azalma, özellikle konjestif kalp yetersizliğinde hipoksi ve artmış plazma norepinefrin (sempatik aktivite) ile birlikte (350,351).

HRV intakt nörokardiyak otonomik regülasyon ile ilişkilidir, HRV de azalma kardiyak instabilite ile ilişkilidir ve bu da ventriküler tasikardi ve ani ölümün önemli bir belirteçidir (267,273-278). Çalışmamızda kısa dönem kayıtlarından (5 dakikalık) kullanılan dört parametre genel HRV değerlendirilmesini sağlamaktadır. Değişik kayıt sürelerinden elde edilen SDNN örneklerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak doğru değildir, biz tüm çalışma ve kontrol gruplarımıza standart uygulamada bulunduk. SDNN'nin anlamlı olarak talasemi majorlu grubunda düşük bulunması olasılıkla maruz kalınan kronik diyastolik ve sistolik yetersizliğin neden olduğu kardiyak sempatik nöronal aktivitedeki artış ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Kalp hızı değişiminde; Frekans parametrelerinden LF/HF oranında yaşa uygun olmayan LF yüksekliği ve zaman parametrelerinden SDNN indeksi 30 milisaniye altında saptandığında bu olguların elektif şartlarda elektrofizyolojik çalışmaya alınarak programlı indüklenabilir ventriküler tasikardilerin dökümanite edilmesi ve disritmi tedavilerinin tıbbi tedavi ve otomatik defibrilatör implantasyonu spektrumunda değerlendirilmesi gereklidir (267,268,273,274).

Çalışmamızda Talasemili hastalarda sağ ventrikül diyastolik parametrelerinden (PW, Doppler doku görüntüleme) atriyum sistolünde (A velositesinde) ve İVRT' de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı . Ayrıca erken sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren pulmoner arter diyastolik geç akım örneği paternindeki artma ile beraber kalp hızı değişkenlerinin tamamında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu verilerin ışığında, diyastolik fonksiyonlardaki bozulma ile kalp hızı değişkenlerindeki bozulmanın erken dönemde bize tanıda beraberce yardımcı olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda 12 hastada aritmi saptanmıştır. Bunlardan, 4'ünde supraventriküler, 4'ünde ventriküler ektoptik atımlar, 3'ünde hem supraventriküler hem ventriküler ektopti görülmüş; bir hastada multipl atriyal kaotik ritim izlenmiştir. MRT2* değeri 10 msn altında olan iki hastamızdan birinde sık atriyal erken atımlar, couplet ve triplet supraventriküler atımlar, saatte 20'den az monomorfik ventriküler erken atımlar saptanmıştır. Diğerinde ise aritmi izlenmemiştir.

Biz çalışmamızda kalp hızı değişkenlerindeki azalmanın diğer kardiyak fonksiyonlardan daha önce bozulduğunu gördük. Franzoni F. ve ark'nın 2004 yılında yaptıkları çalışmada talasemi majorlu hastalarda kalp hızı değişkenliğinin kontrol grubuna göre belirgin azaldığını göstermişlerdir, ayrıca çalışmalarında kalp hızı değişkenliğinde azalmanın talasemili hastalarda klinik bulgu oluşmaya başlamadan ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (352). Gürses ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada kalbin otonom kontrolünü gösteren kalp hızı değişkenliğinin, talasemili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiş ve çalışmaları sonucunda talasemili hastalarda aritmiye eğilimin normal popülasyona göre artmış olduğu sonucuna varmışlardır (353). Chiara ve ark. da 20 talasemi majorlu hastada yaptıkları çalışmada radyonuklid anjiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastaların; Doppler ekokardiyografi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve anormal diyastolik ölçümlerin, kalp hızı değişkenliğindeki azalma ile paralel olduğunu saptamışlardır (354).

Dünyada ve ülkemizde yeni bir uygulama olan kardiyak MR tetkiki sayesinde çeşitli kalp hastalıklarının tanısı konulabilir. Örnek uygulama alanları arasında doğumsal kalp hastalıkları, tümörler ve iskemik hastalıklar sayılabilir. Ancak talasemi hastalarında, “Kardiyak MR (T2 yıldız)” tetkikinin ayrı bir uygulama alanı ve önemi vardır. Aslında sadece talasemi hastalarında değil, organlarda demir birikimi ile giden tüm hastalıklar için bu tetkik geçerlidir. Talasemi dışındaki hastalıklara örnek olarak; orak hücreli anemi ve hemakromatozis sayılabilir. Talasemi hastaları başta olmak üzere, bu hastalıklarda organlarda, yapılan kan transfüzyonlarına bağlı olarak demir birikimi olmaktadır. Bu organlardan en önemlileri kalp, karaciğer ve pankreas'tır. Zamanla demir birikim miktarı ile orantılı olarak bu organlarda işlevsel bozukluklar meydana gelmektedir.

Bugünkü modern tedavi yöntemlerinin amacı, organlarda oluşan bu demir birikimini erken evrede (daha organ fonksiyonlarında bozulma olmadan) teşhis edip, uygun tedaviyi buna göre düzenlemek ve takip etmektir (demir birikim monitorizasyonu). Bu durumun tedavinin etkinliğini arttırdığı vurgulanmaktadır. Böylece hastalarda bu organlar ile ilgili oluşabilecek fonksiyonel bozukluklarda anlamlı derecede azalma ve geciktirme sağlanabilmektedir. Talasemi hastalarında yapılacak tedavinin verimliliğini arttırabilmek yolunda; erken tanı çok önemlidir. Ve

özellikle kalp kası, karaciğer dokusuna göre, biriktirdiği demiri daha zor bırakmaktadır. Bugünün modern tıbbında MR tetkiki (T2 yıldız değerlendirme) sayesinde kalp ve karaciğer fonksiyonlarında daha bozulma başlamadan demir birikimleri erken evrede tespit edilerek, tedavi tercihleri ve doz ayarlamaları erken dönemde yapılabilmekte ve bu şekilde tedaviden alınan sonuçlar daha yüz güldürücü olmaktadır.

MRI ile kalp demir birikiminin ölçümü, demir şelasyon tedavisine yeni bir bakış açısı getirmiştir. Yapılan bir çalışmada LVEF <% 56 olanların % 87'sinde kardiyak demir birikimi ($T2^* < 20$ ms) gösterilmiştir (355). Bir diğer çalışmada, talasemi major olgularınınprospektif izleminde, $T2^*$ değeri 10 ms'nin altında olanların, kalp yetmezliği açısından yüksek riskli grubu temsil ettiği bildirilmiştir (356). Ülkemizde yaşları 10–34 arasında ($21 \pm 5,5$) değişen 90 beta talasemi major olgusunun % 27'sinde $T2^*$ değeri 10 ms altında bulunmuştur (357).

Talasemi major olgularında kardiyak demir birikimi yaşamın 2. dekadında başlamakla beraber, yaş ve kalp demiri arasında doğrusal bir ilişki bulunmamaktadır. Bu durum sadece transfüzyon süresi değil, şelasyon süresi ve uyumunun da kardiyak demir birikiminin majör belirleyicileri olduğunu düşündürmektedir (356,358). 20 ms altındaki miyokardiyal $T2^*$ değeri, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında önemli bir bozulma ile ilişkili olarak aşırı demir yükünün indüklediği kardiyak disfonksiyona işaret eder (359-361).

Çalışmamızda MR değerleri ile kardiyak fonksiyonlar karşılaştırılmıştır. Talasemi majorlu hastalardan $MRT2^*$ değerleri 10'un altında olan yalnızca iki hasta saptanmış, bu iki hasta ile istatistiksel karşılaştırma yapılabilecek grup oluşturulamadığından hastalar 20'nin altında ve 20'nin üzerinde olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Bu iki grup arasında yaş, transfüzyon süresi, transfüzyon öncesi hemoglobin ve ferritin ortalamaları, kardiyak ölçümler, PW Doppler ve doku Doppler görüntüleme ile sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca pulmoner arterden ölçülen geç diyastolik akım paterninde ve 24 saatlik kalp hızı değişkenliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

- 1- Talasemili hastalarda erken kardiyak bozulmanın tespiti önemlidir.
- 2- Hastaların hiçbirisinde semptomatik konjestif kalp yetersizliği saptanmamıştır.
- 3- Talasemili hastalar ve sağlıklı çocuklar karşılaştırılmıştır. Kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar normal iken kalp hızı değişkenliklerinde anlamlı farklılık saptanması erken kardiyak bozulmanın tespitinde kalp hızı değişkenlerinden yararlanılabileceğini göstermektedir.
- 4- Talasemili hastalarda sağ ventrikül sistolik fonksiyonları normal iken, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku Doppler incelemelerinde sağ ventrikül A velositesi ve sağ ventrikül IVRT süresinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmış, ancak E/A oranında ve deselerasyon zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular diyastolik fonksiyon bozukluğu tanısı için yeterli değilken sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozulmakta olduğuna işaret eden PW ile pulmoner arter geç diyastolik akım paterninde anlamlı artış saptanmıştır.
- 5- Ventrikül fonksiyonları değerlendirildiğinde talasemili hastalarda sağ ventrikülün sol ventrikülden önce etkilendiği saptanmıştır. Kas hücre dejenerasyonu ve fibröz doku gelişiminin ince duvarlı sağ ventrikülü daha önce etkilediği ve bunun da diyastolik fonksiyonlarda ve miyokard hasarına sekonder olarak kalp hızı değişkenlerinde azalmaya yol açtığı düşünülebilir. Doku hipoksisi, yüksek kalp debisine bağlı pulmoner vasküler endotel hasarı, sık akciğer enfeksiyonları, göğüs duvarı deformiteleri ve ekstra medüller hematopoez kitlelerinin oluşması da pulmoner hipertansiyonu arttırabilir. Yaşla birlikte artan pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı kalp yetmezliğine neden olabilir.
- 6- Ferritin değerleri, LVDd ve kardiyak MRT2*değerlerine göre hastalar gruplandırıldı. Talasemi majorlu hastaların tamamı düzenli klinik izlemli hastalardır. Hastaların tamamı şelatör tedavisi almaktadır. Düzenli hematoloji ve kardiyolojik takipleri yapılan hastalardır.

7- Kardiyak fonksiyon bozukluğu (sistolik, diyastolik) ile ferritin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Serum ferritin düzeyinin demir birikimini göstermede güvenilir bir test olmadığına yönelik veriler mevcuttur. Ferritin bir akut faz reaktanı olarak inflamasyon, infeksiyon ve birçok kronik hastalık varlığından etkilenmektedir. Çalışmamızda ferritin değerleri arttıkça kalp hızı değişkenlerinde anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ancak yüksek ferritin değerlerinde kardiyak MRT2* değerlerinde anlamlı azalma saptandı. Talasemi majorlu grupta ferritin değerleri erken kardiyak fonksiyon bozukluğunu göstermede tek başına yardımcı değildir. MRT2* ve kalp hızı değişkenleri ile beraber değerlendirilebilir.

8- MRT2* değeri yalnızca iki hastada 10'un altında bulunmuş, bu nedenle hastalar istatistiksel karşılaştırma için 20'nin altında ve 20'nin üstünde olmak üzere iki grupta incelenmiş; ferritin, kardiyak ölçümler, sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kalp hızı değişkenleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

9- Demir ilişkili kardiyak toksisitenin başlangıçta miyokard kontraktilitesinden önce elektriksel iletiyi bozduğu görülmüştür. Çalışmamızda da kalp hızı değişkenliklerinin tümünde talasemili hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında talasemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşmenin olduğu saptanmıştır ($p=0.01$).

10- Demir birikiminin yarattığı erken kardiyak bozulmayı göstermede ferritin, kardiyak MRT2*, ekokardiyografik verilerden sistolik fonksiyonlar, diyastolik fonksiyonlar (dilate, restriktif patern), kardiyak ölçümler, pulmoner arter geç diyastolik akım paterni, elektriksel değişimler için Holter monitorizasyon kalp hızı değişkenleri incelendiğinde, bu verilerden hangisinin tanıda en erken bize yardımcı olabileceği araştırılmış, çalışmamızda kalp hızı değişkenlerinin ve pulmoner arterde geç diyastolik akımda artışın en erken değiştiği saptanmıştır.

11- Kliniğimizde yapıldığı gibi talasemi hastalarının periyodik olarak kardiyak incelemeleri (muayene, EKG, Holter EKG, Ekokardiyografi), ferritin, MRT2* değerlendirmeleri mutlaka yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Keser İ. Hemoglobinopatilerde moleküler çalışmalar:Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007; 3:9
2. Tuzmen S, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic methods for elucidating β -thalassemia mutations. Blood Reviews 2001; 15: 19-29.
3. Altay Ç, Başak A.N. Molecular basis and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. Int J Pediatr Hematol/Oncol 1995;2:283.
4. Braunwald E, Fauci A, Kasper D. Talasemi sendromları . In Sağlıker Y,Sarıca Y, İnal T (çevirenler) Harrison İç Hastalıkları Prensipleri.15.Edisyon, İstanbul; Nobel matbaacılık 2004: s. 672.
5. Rouault TA, Klausner RD. Molecular basis of iron metabolism. In: Stamatoyannopoulos M, Perlmutter V,editors. The molecular basis of blood diseases, 3rd edn. Philadelphia, Pa: W. B. Saunders; 2001. pp 363–81.
6. Porter JB. Practical management of iron overload. Br J Haematol 2001;115:239–52.
7. Gutteridge JMC, Halliwell B. Iron toxicity and oxygen radicals. Baillieres Clin Haematol 1989;2:195–256.
8. Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. Baillieres Clin Haematol 1998;11:127–46.
9. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, for the Thalassemia Clinical Research network.Complications of b-thalassemia major in North America. Blood 2004;104:34–9.
10. Arnett EN, Nienhuis AW, Henry WL, Ferrans VJ, Redwood DR, Roberts WC. Massive myocardial hemosiderosis: A structure-function conference at the National Heart and Lung Institute. Am Heart J 1975; 90: 777.
11. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with desferrioxamine. J Pediatr 1991; 118: 540-545.
12. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia a global public health problem. Nature Med 1996; 3: 47-49.
13. Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. The Thalassemias. Edited by: Scriver CR, Arthur AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York: Mc Graw Hill, 4571-4636, 2001.
14. Levent RE, Talasemide kalp disfonksiyonu: 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu:149-51.
15. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, severe refractory anemia with hemochromatosis. Circulation 1964; 30: 698-705.
16. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta-thalassemia: a 5-year follow-up study. Am J Med 2001; 111: 349-54.

17. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004; 14-34.
18. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited hemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World Health Organ 2001;79:704-12.
19. AVS Hill. Molecular epidemiology of the thalassaemias (including haemoglobin E). Baillieres Clin Haematol 1992;5:209-38.
20. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. Ann NY Acad Sci 1998;850:251-69.
21. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. Baillieres Clin Haematol 1998;11:1-52.
22. Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. In Günçağ D (Editör) Klinik Hematoloji, İstanbul; Nobel Matbaacılık 2003: s. 137-147.
23. Gümrük F, Hemoglobinopatilerin tanı ve tedavisinde yenilikler:Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007; 3:1-4
24. Weatherall DJ. Keynote address: The challenge of thalassemia for the developing countries. Ann N Y Acad Sci 2005;1054:11-7.
25. Nathan DG. Thalassemia: the continued challenge. Ann N Y Acad Sci 2005;1054:1-10.
26. Hemoglobinopati kontrol programı. Talasemi ve hemoglobinopatiler. Tanı ve Tedavi. Talasemi Federasyonu. (Editorler Canatan, Aydınok), Antalya: 2007.
27. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine-or deferiprone-treated patients with thalassemia major. Blood 2006;107:3733-7.
28. Kazazian HH. The thalassemia syndromes: Molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. Semin Hematol 1990;27:209.
29. Kuliev A, Rechitsky S, Tur-Kaspa I, Verlinsky Y. Preimplantation genetics: Improving access to stem cell therapy. Ann N Y Acad Sci 2005;1054:223-7.
30. Orkin SH. Prenatal diagnosis of hemoglobin disorders by DNA analysis. Blood 1984;63:249-53.
31. Huisman THJ. The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. Baillieres Clin Haematol 1993;6:1-30.
32. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: A 5-year follow-up study. Am J Med 2001;111:349-54.
33. Higgs DR. a-Thalassaemia. Baillieres Clin Haematol 1993;6:117-50.
34. Bernini LF, Hartevelt CL. a-Thalassaemia. Baillieres Clin Haematol 1998;11:53-90.
35. Styles LA. Hemoglobin H-constant spring disease: an under-recognized severe form of a thalassemia

36. Tuchinda S, Nagai K, Lehmann H. Oxygen dissociation curve of haemoglobin Portland. *FEBS lett* 1975;49:390–1.
37. Chui DHK, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood* 2003;101:791–800.
38. Yuan J, Bunyaratvej A, Fucharoen S, Fung C, Shinar E, Schrier SL. The instability of the membrane skeleton in thalassemic red blood cells. *Blood* 1995;86:3945–50.
39. Schrier SL, Rachmilewitz E, Mohandas N. Cellular and membrane properties of alpha and beta thalassemic erythrocytes are different: implication for differences in clinical manifestations. *Blood* 1989;74:2194–202.
40. Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhupinant A, Fucharoen S, Aljurf M, Snyder LM, et al. The unusual pathobiology of hemoglobin Constant Spring red blood cells. *Blood* 1997;89:1762–9.
41. Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, Mounsub W, Kumbunlue R, Piangitjagum A, et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. *Blood* 2000;96:2606–12.
42. Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of b-thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;124:264–74.
43. Thein SL. b-Thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:91–126.
44. Kazazian HH. The thalassaemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Sem Hematol* 1990;27:209–28.
45. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Genotype-phenotype correlations in b-thalassaemias. *Blood Rev* 1994;8:1–12.
46. D J Weatherall. Fortnightly Review: The Thalassaemias. *BMJ* 1997; 314:1675.
47. İnce H.H., Ayyıldız O., Kalkanlı S., Batun S., Müftüoğlu E.: Molecular basis beta-thalassemia mutations in Diyarbakır in the southeastern region of Turk Hemoglobin 27,(4), 275-278, 2003
48. Borgna-Pignatti C., Galanello R.: Thalassemsias and related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In: Greer JP., Rodgers GM., Foerster J., Paraskevas F., Lukens JN., Glader B (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; 1319-1365.
49. Güneş AM, Talasemi majorlu olgularda klinik bulgular:Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007;3(10):24-28
50. Higgs DR, Swee LT, Wood WG. The biology of thalassemsias. In: Weatherhall DJ, Clegg JB eds. *The thalassemsia syndromes*. 4th ed. Blackwell Science; 2001. p.192-236.
51. Forget BG: Thalassemsia Syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ., Furie B., Cohen HJ., Silberstein LE (Eds.). *Hematology, Basic Principles and Practise*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Company, 485-506, 2000.

52. Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of thalassemias. *Ann Rev Med* 2005;56:157–71.
53. Singer TS, Mignacca R, Coates T, Vichinsky E. Red blood cell characteristics in E/b. thalassemia and effects of hydroxyurea treatment. *Blood* 2001;98:23.
54. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 3rd edn. Oxford: Blackwell Scientific; 1981.
55. Rioja L, Girot R, Garabedian M, Cournot-Witmer G. Bone disease in children with homozygous β thalassemia. *Bone Mineral* 1990;8:69–86.
56. Finch CA, Deubelbeiss K, Cook JD, Eschbach JW, Harker LA, Funk DD, et al. Ferrokinetics in man. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:17–53.
57. Rochette J, Craig JE, Thein SL. Fetal hemoglobin levels in Adults. *Blood Rev* 1994;8:213–24.
58. Wood WG. Increased HbF in adult life. *Baillieres Clin Haematol* 1993;6:177–213.
59. Cazzola M, DeStrfano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in β -thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995;89:473–8.
60. Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, editors. Guideline for the clinical management of thalassaemia. Nicosia, Cyprus, Thalassemia International Federation (TIF), 2000.
61. Rebullà P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *Lancet* 1991;337:277–80.
62. Taher A, Ismael H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006;96:448–91.
63. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassemia. *Horm Res* 2002;58:72–9.
64. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW. Efficacy of desferrioxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. *N Engl J Med* 1994;331:567–73.
65. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci, et al. Effects of iron overload in hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:17–21. 24 H. Birgens & R. Ljung
66. Anderson LJ, Holden S, Boris B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171–9.
67. Mancuso L, Panzarella G, Bartolotto TV, Midri M, Renda D, Maggio A. Cardiac complications in thalassemia: non-invasive methods and new directions in the clinical management. *Exp Rev Cardvasc Ther* 2003;1:439–42.

68. Porter JB, Jaswon M. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosages. *Br J Haematol* 1989;73:403–9.
69. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al. Improved myocardial iron levels and ventricular function with oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine. *Lancet* 2002;360:516–20.
70. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco. , Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003;88:489–96.
71. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, Stafano PD, Vecchio GCD, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107:3733–7.
72. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;107:3738–44.
73. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* ;103:361–4.
74. Hoffbrand AV. Deferiprone therapy for transfusional iron overload. *Clin Haematol* 2005;18:299–319.
75. Cappellini N. Iron-chelating therapy with the new oral agent ICL670 (Exjade). *Clin Haematol* 2005;18:289–98.
76. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL 670), a once-daily, orally-administered iron chelator in comparison to deferoxamine in thalassemic patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873–80.
77. Nisbet-Brown, E., Olivieri N. F., Giardina P.J., et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron- loaded patients with thalassemia: a randomised, double blind, placebo controlled, dose escalation trial. *Lancet*, 2003, 361:1597-1602.
78. Cappellini, M.D., Cohen, A., Piga,A., Bejaoui, M., Perotta, S., Agaoglu, L., et al. A phase 3 study of deferasiroks (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with beta thalassemia. *Blood* 2006; 107, 3455-3462.
79. Porter, J.B., Tanner, M.A., Pennel, D.J., Eleftheriou P. Improved Myocardial T2* In Transfusion Dependent Anemias Receiving ICL670 (Deferasirox). *Blood*, 2005, 106: 1003a,Abstract 3600.
80. Porter, J.B., Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and the new approaches. *Semin Hematol*, 42, S14-18.
81. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990;322:417–21.
82. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for thalassemia. *Reprod Biomed Online* 2005;10:111–15.

83. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia younger than 17 years. *Blood* 2004;104:1201–3.
84. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137–43.
85. Locatelli F. New insights into haematopoietic stem cell transplantation for patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 2004;125:3–11
86. Carr S, Rubin L, Dixon D, Star J, Dailey J. Intrauterine therapy for homozygous alpha thalassemia. *Obstet Gynecol* 1995; 85 : 876-879.
87. Lee R, Bithell T, Foerster J. The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In Lee R (Editor) *Wintrobe's clinical hematology*, Volume 1, Ninth Edition, Pennsylvania; Williams and Wilkins 1993: s. 1102-1133.
88. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Talasemiler*. In *Pediatric*. Üçüncü baskı, Cilt 2, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi 2002: s.1059-1061.
89. İliçin G, Biberoğlu G, Süleymanlar G (Editörler). *Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. Talasemi. İç Hastalıkları. 2. Baskı*, Ankara; Güneş Kitabevi 2003: s.1847-1853.
90. Canatan D. Talasemi ve transfüzyon. *Türkiye Klinikleri* 2005,1(3):28-32.
91. Canatan D: *Talasemide Transfüzyon*. Editör: Canatan D: 2. Uluslar arası Talasemi Yazokulu, KKTC, 2002;181-186.
92. Lanzkowsky P. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. Los Angeles: OPAMP Technical Books, 2000;237.
93. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;127:127–39.
94. Haacke EM, Cheng NY, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;1:1–25.
95. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival of medically treated patients with homozygous b-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574–8.
96. Kushner, J.P., J.P. Porter & N.F. Olivieri. 2001. Secondary iron overload. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 47–61.
97. Park, C.H., E.V. Valore, A.J. Waring & T. Ganz. 2001. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 276: 7806–7810.
98. Ganz, T. 2003. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102: 783– 788.
99. Nemeth, E., M.S. Tuttle, J. Powelson, et al. 2004. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306: 2090–2093.

100. Pigeon, C., G. Ilyin, B. Courselaud, *et al.* 2001. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 276: 7811–7819.
101. Adamsky, K., O. Weizer, N. Amariglio, *et al.* 2004. Decreased hepcidin mRNA expression in thalassemic mice. *Br. J. Haematol.* 124: 123–124.
102. Nicolas, G., L. Viatte, M. Bennoun, *et al.* 2002. Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol. Dis.* 29: 327–335.
103. Tanno, T., N.V. Bhanu, P.A. Oneal, *et al.* 2007. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat. Med.* 13: 1096–1101.
104. Weizer-Stern, O., K. Adamsky, N. Amariglio, *et al.* 2006. Downregulation of hepcidin and haemojuvelin expression in the hepatocyte cell-line HepG2 induced by thalassaemic sera. *Br. J. Haematol.* 135: 129–138.
105. Prus, E. & E. Fibach. 2008. The labile iron pool in human erythroid cells. *Br. J. Haematol.* 142: 301–307.
106. Awasthi, Y.C., Y. Yang, N.K. Tiwari, *et al.* 2004. Regulation of 4-hydroxynonenal-mediated signaling by glutathione S-transferases. *Free Radic. Biol. Med.* 37: 607–619.
107. Houghlum K, Filip M, Witztum JL, Chojkier M. Malondialdehyde and 4-hydroxynonenal protein adducts in plasma and liver of rats with iron overload. *J Clin Invest.* 1990;86(6):1991–1998.
108. Parola M, Pinzani A, Casini E, *et al.* Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increased procollagen (I) gene expression in human fat storing cells. *J Biol Chem.* 1993;264:16957–16962.
109. Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, Roll FJ. Cell specific expression of transforming growth factor- β in the rat liver. *J Clin Invest.* 1995;96:447–455.
110. Jones, D.P., J.L. Carlson, V.C. Mody, *et al.* 2000. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic. Biol. Med.* 28: 625–635.
111. Fibach, E. & E. Rachmilewitz. 2008. The role of oxidative stress in hemolytic anemia. *Curr. Mol. Med.* 8: 609–619.
112. Chan, A.C., C.K. Chow & D. Chiu. 1999. Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 222: 274–282.
113. Modell, B., M. Khan & M. Darlison. 2000. Survival in betathalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 355: 2051–2052.
114. Miniero, R., E. Canducci, D. Ghigo, *et al.* 1982. Vitamin E in beta-thalassemia. *Acta Vitaminol. Enzymol.* 4: 21–25.
115. Tesoriere, L., D. D'Arpa, D. Butera, *et al.* 2001. Oral supplements of vitamin E improve measures of oxidative stress in plasma and reduce oxidative damage to LDL and erythrocytes in beta-thalassemia intermedia patients. *Free Radic. Res.* 34: 529–540.

116. Kahane, I. & E.A. Rachmilewitz. 1976. Alterations in the red blood cell membrane and the effect of vitamin E on osmotic fragility in beta-thalassemiamajor. *Isr. J.Med. Sci.* 12: 11–15.
117. Giardini, O., A. Cantani, A. Donfrancesco, *et al.* 1985. Biochemical and clinical effects of vitamin E administration in homozygous beta-thalassemia. *Acta Vitaminol. Enzymol.* 7:55–60.
118. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in *b*-thalassemia major. *Blood.* 2008;111:583–587.
119. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, *et al.* Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1985;312:1600–1603.
120. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, *et al.* Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet* 1989;2:27–30.
121. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, *et al.* Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major [see comments]. *N Engl J Med.* 1994;331:567–573.
122. Modell B, Mathews R. Thalassaemia in Britain and Australia. Birth Defects original article series 1976;12:13–29. *Pathophysiology of Transfusional Iron Overload* S43
123. Gutteridge J, Halliwell B. Iron toxicity and oxygen radicals. *Baillieres Clin Haematol.* 1989;2:195–256.
124. Brissot P, Bolder U, Schteingart CD, Arnaud J, Hofmann AF. Intestinal absorption and enterohepatic cycling of biliary iron originating from plasma non-transferrin-bound iron in rats. *Hepatology.* 1997;25:1457–1461.
125. Link G, Pinson A, Kahane I, Hershko C. Iron loading modifies the fatty acid composition of cultured rat myocardial cells and liposomal vesicles: effect of ascorbate and alpha-tocopherol on myocardial lipid peroxidation. *J Lab Clin Med.* 1989;114:243–249.
126. Link G, Pinson A, Hershko C. Iron loading of cultured cardiac myocytes modifies sarcolemmal structure and increases lysosomal fragility. *J Lab Clin Med.* 1993;121:127–134.
127. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, *et al.* L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med.* 2003;9:1187–1194.
128. Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H, Knutson MD, Cousins RJ. Zip14 (Slc39a14) mediates nontransferrin-bound iron uptake into cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:13612–13617.
129. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med.* 1971;51:209– 221.
130. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation

therapy with deferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood*. 2003;101:4632–4639.

131. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*. 2004;104:263–269.

132. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994;331:574–578.

133. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89:1187–1193.

134. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;1(Suppl. 1):O2:1–2.

135. Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulos E, Aessopos A. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with betathalassemia. *Med Sci Monit*. 2003;9:RA19-22.

136. Walker EM, Jr., Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci*. 2000;30:354-365.

137. Lesic B, Foulon J, Carniel E. Comparison of the effects of deferiprone versus deferoxamine on growth and virulence of *Yersinia enterocolitica*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1741-1745.

138. Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M, Vrettou H, Tsiapras D, Stavropoulos-Giokas CG. Association of heart failure in homozygous beta-thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation*. 1999;100:2074-2078.

139. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;850:242-250.

140. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. Cardiac status in welltreated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol*. 2004;73:359-366. *Medit J Hemat Infect Dis* 2009; 1.

141. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med*. 2001;111:349-354.

142. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171-2179.

143. Aessopos A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. Cardiac magnetic resonance imaging R2* assessments and analysis of historical parameters in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Haematologica*. 2007;92:131-132.

144. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:543-547.

145. Lekawanvijit S, Chattipakorn N. Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol*. 2009;25:213-218.
146. Tsironi M, Korovesis K, Farmakis D, Deftereos S, Aessopos A. Hypocalcemic heart failure in thalassemic patients. *Int J Hematol*. 2006;83:314-317.
147. Au WY, Lam WW, Chu W, et al. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93:116-119.
148. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation*. 2002;106:2561-2566.
149. Tsomi K, Karagiorga-Lagana M, Karabatsos F, et al. Arterial elastorrhexis in beta-thalassaemia intermedia, sickle cell thalassaemia and hereditary spherocytosis. *Eur J Haematol*. 2001;67:135-141.
150. Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:857-859.
151. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities in inherited haemolytic syndromes. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:640-642.
152. Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, et al. Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis*. 2007;191:427-432.
153. Aessopos A, Deftereos S, Farmakis D, et al. Cardiovascular adaptation to chronic anemia in the elderly: an echocardiographic study. *Clin Invest Med*. 2004;27:265-273.
154. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J*. 1972;83:415-426.
155. Pepe A, Positano V, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23:662-668.
156. Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:1147-1151.
157. Aessopos A, Deftereos S, Tsironi M, et al. Predictive echo-Doppler indices of left ventricular impairment in B-thalassemic patients. *Ann Hematol*. 2007;86:429-434.
158. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1135-1146.
159. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood*. 2001;97:3411-3416.
160. Galanello R, Barella S, Turco MP, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in high- and low-fetal hemoglobin beta-thalassemia intermedia patients. *Blood*. 1994;83:561-565.

161. Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, et al. Hemodynamic assessment of splenomegaly in beta-thalassemia patients undergoing splenectomy. *Ann Hematol.* 2004;83:775-778.
162. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. *Ann Hematol.* 2005;84:353-357.
163. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med.* 1958;24:358-367.
164. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest.* 2005;127:1523-1530.
165. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood.* 2002;99:36-43.
166. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. *Blood.* 2002;99:30-
167. Aggeli C, Antoniadis C, Cosma C, et al. Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Int J Cardiol.* 2005;105:80-84.
168. Giordano P, Del Vecchio GC, Altomare M, et al. Resistance to activated protein C in thalassaemic patients: an underlying cause of thrombosis. *Eur J Haematol.* 1998;61:123-127.
169. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:227-31.
170. Li CK, Luk CW, Ling SC, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: Retrospective study. *Hong Kong Med J* 2002;8:255-60.
171. Walker JM. The heart in thalassaemia. *Eur Heart J* 2002;23:102-5.
172. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation* 1964;30:698-705.
173. Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2003;24:113-9.
174. De Chiara B, Crivellaro W, Sara R, et al. Early detection of cardiac dysfunction in thalassemic patients by radionuclide angiography and heart rate variability analysis. *Eur J Haematol* 2005;74:517-22.
175. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation* 1990;82:88-94.
176. Suarez WA, Snyder SA, Berman BB, Brittenham GM, Patel CR. Preclinical cardiac dysfunction in transfusion-dependent children and young adults detected with low-dose dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:948-56.

177. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: A 5-year follow-up study. *Am J Med* 2001;111:349-54.
178. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:14-34.
179. Ferrara M, Matarese SM, Borrelli B, et al. Cardiac involvement in beta-thalassemia major and beta-thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2004;28:123-9.
180. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol* 2004;73:359-66.
181. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
182. Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, et al. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: Echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001;141:428-34.
183. Veglio F, Melchio R, Rabbia F, et al. Blood pressure and heart rate in young thalassemia major patients. *Am J Hypertens* 1998;11:539-47.
184. Kaye SB, Owen M. Cardiac arrhythmias in thalassaemia major: Evaluation of chelation treatment using ambulatory monitoring. *Br Med J* 1978;1:342.
185. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971;51:209-21.
186. Schellhammer PF, Engle MA, Hagstrom JW. Histochemical studies of the myocardium and conduction system in acquired iron-storage disease. *Circulation* 1967;35:631-7.
187. Mattera R, Stone GP, Bahhur N, Kuryshev YA. Increased release of arachidonic acid and eicosanoids in iron-overloaded cardiomyocytes. *Circulation* 2001;103:2395-401.
188. Metzler B, Hu Y, Sturm G, Wick G, Xu Q. Induction of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 by arachidonic acid in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998;273:33320-6.
189. Rizzo MT, Regazzi E, Garau D, et al. Induction of apoptosis by arachidonic acid in chronic myeloid leukemia cells. *Cancer Res* 1999;59:5047-53.
190. Dostal DE, Hunt RA, Kule CE, et al. Molecular mechanisms of angiotensin II in modulating cardiac function: Intracardiac effects and signal transduction pathways. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:2893-902.
191. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Signalling pathways for cardiac hypertrophy. *Cell Signal* 1998;10:693-8.
192. Abbate A, Santini D, Biondi-Zoccai GG, et al. Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) expression at the site of recent myocardial infarction: Friend or foe? *Heart* 2004;90:440-3.

193. Zhang Z, Vezza R, Plappert T, et al. COX-2-dependent cardiac failure in Gh/tTG transgenic mice. *Circ Res* 2003;92:1153-61.
194. Link G, Pinson A, Hershko C. Ability of the orally effective iron chelators dimethyl- and diethyl-hydroxypyrid-4-one and of deferoxamine to restore sarcolemmal thiolic enzyme activity in iron-loaded heart cells. *Blood* 1994;83:2692-7.
195. Zeitz O, Maass AE, Van Nguyen P, et al. Hydroxyl radical-induced acute diastolic dysfunction is due to calcium overload via reversemode Na^+ - Ca^{2+} exchange. *Circ Res* 2002;90:988-95.
196. Kaneko M, Elimban V, Dhalla NS. Mechanism for depression of heart sarcolemmal Ca^{2+} pump by oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1989;257:H804-11.
197. Kim E, Giri SN, Pessah IN. Iron(II) is a modulator of ryanodinesensitive calcium channels of cardiac muscle sarcoplasmic reticulum. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;130:57-66.
198. Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Hydroxyl radical inhibits sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase function by direct attack on the ATP binding site. *Circ Res* 1997;80:76-81.
199. Link G, Konijn AM, Hershko C. Cardioprotective effect of alpha-tocopherol, ascorbate, deferoxamine, and deferiprone: Mitochondrial function in cultured, iron-loaded heart cells. *J Lab Clin Med* 1999;133:179-88.
200. Bartfay WJ, Butany J, Lehotay DC, et al. A biochemical, histochemical, and electron microscopic study on the effects of iron-loading on the hearts of mice. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:305-14.
201. Iancu TC, Shiloh H, Link G, Bauminger ER, Pinson A, Hershko C. Ultrastructural pathology of iron-loaded rat myocardial cells in culture. *Br J Exp Pathol* 1987;68:53-65.
202. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Cellular adaptations, cell injury, and cell death. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7 edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:3-46.
203. Kim JS, He L, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition: A common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304:463-70.
204. Schwartz KA, Li Z, Schwartz DE, Cooper TG, Braselton WE. Earliest cardiac toxicity induced by iron overload selectively inhibits electrical conduction. *J Appl Physiol* 2002;93:746-51.
205. Laurita KR, Chuck ET, Yang T, et al. Optical mapping reveals conduction slowing and impulse block in iron-overload cardiomyopathy. *J Lab Clin Med* 2003;142:83-9.
206. Kuryshev YA, Brittenham GM, Fujioka H, et al. Decreased sodium and increased transient outward potassium currents in iron-loaded cardiac myocytes.

Implications for the arrhythmogenesis of human siderotic heart disease. *Circulation* 1999;100:675-83.

207. Link G, Athias P, Grynberg A, Pinson A, Hershko C. Effect of iron loading on transmembrane potential, contraction, and automaticity of rat ventricular muscle cells in culture. *J Lab Clin Med* 1989;113:103-11.

208. Parkes JG, Hussain RA, Olivieri NF, Templeton DM. Effects of iron loading on uptake, speciation, and chelation of iron in cultured myocardial cells. *J Lab Clin Med* 1993;122:36-47.

209. Cardoso LM, Pedrosa ML, Silva ME, Moraes MF, Colombari E, Chianca DA Jr. Baroreflex function in conscious rats submitted to iron overload. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:205-14.

210. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115:2305-15.

211. Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins* 1997;54:511-30.

212. Arad M, Oxman T, Leor R, Rabinowitz B. Prostaglandins and the antiarrhythmic effect of preconditioning in the isolated rat heart. *Mol Cell Biochem* 1996;160-161:249-55.

213. Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in betathalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:342-349.

214. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today--prediction, prevention and management. *Eur J Haematol.* 2008;80:93-106.

215. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest.*1995;107:50-53.

216. Derchi G, Forni GL, Formisano F, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica.* 2005;90:452-458.

217. Zakynthinos E, Vassilakopoulos T, Kaltsas P, et al. Pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis, and lung iron deposition in thalassaemia major. *Thorax.* 2001;56:737-739.

218. Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, Adegboyega P, Duarte A, Saldana MJ. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol.* 2002;33:1037-1043.

219. Sonakul D, Fucharoen S. Pulmonary thromboembolism in thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1992;23 Suppl 2:25-28.

220. London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *Am J Hypertens.* 2002;15:754-758.

221. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107:2864-2869.
222. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: A prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127:348-55.
223. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61. (Erratum in 1997;89:2621).
224. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994;331:567-73.
225. Berdoukas V, Dakin C, Freema A, Fraser I, Aessopos A, Bohane T. Lack of correlation between iron overload cardiac dysfunction and needle liver biopsy iron concentration. *Haematologica* 2005;90:685-6.
226. Lee DH, Jacobs DR Jr. Serum markers of stored body iron are not appropriate markers of health effects of iron: A focus on serum ferritin. *Med Hypotheses* 2004;62:442-5.
227. Jakeman A, Thompson T, McHattie J, Lehotay DC. Sensitive method for nontransferrin-bound iron quantification by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Clin Biochem* 2001;34:43-7.
228. Richardson DR, Dean RT. Does free extracellular iron exist in haemochromatosis and other pathologies, and is it redox active? *Clin Sci (Lond)* 2001;100:237-8.
229. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:191-201.
230. Breuer W, Ermers MJ, Pootrakul P, Abramov A, Hershko C, Cabantchik ZI. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assessing chelation therapy. *Blood* 2001;97:792-8.
231. Grosse R, Lund U, Caruso V, et al. Non-transferrin-bound iron during blood transfusion cycles in beta-thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:429-32.
232. Pippard MJ. Measurement of iron status. *Prog Clin Biol Res* 1989;309:85-92.
233. Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA, et al. Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: A catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Res* 1980;14:719-24.
234. De Luca C, Filosa A, Grandinetti M, Maggio F, Lamba M, Passi S. Blood antioxidant status and urinary levels of catecholamine metabolites in beta-thalassemia. *Free Radic Res* 1999;30:453-62.
235. Hoffbrand AV. Diagnosing myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2140-1.

236. Cardoso LM, Pedrosa ML, Silva ME, Moraes MF, Colombari E, Chianca DA Jr. Baroreflex function in conscious rats submitted to iron overload. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:205-14.
237. Franzoni F, Galetta F, Di Muro C, Buti G, Pentimone F, Santoro G. Heart rate variability and ventricular late potentials in betathalassemia major. *Haematologica* 2004;89:233-4.
238. Derchi G, Bellone P, Forni GL, et al. Cardiac involvement in thalassaemia major: Altered atrial natriuretic peptide levels in asymptomatic patients. *Eur Heart J* 1992;13:1368-72.
239. Freigenbaum H. *Echocardiography*. 5th Ed., Philadelphia, Lee-Febriger Co. 1994; 1-54
240. Sanders SP. *Echocardiography*. In: Fyler DC (Ed.) *Pediatric Cardiology* Nadas, Philadelphia, Hanley and Belfus Inc. 1992; 159-186
241. Silverman NH. Quantative methods to enhance morphological information using M-Mode, Doppler and Cross-sectional ultrasound. In: Silverman NH (Ed) *Pediatric Echocardiography*, Baltimore, London: Williams-Wilkins CO. 1993; 197-215
242. Colan SD. Assessment of ventricular and myocardial performance. In: Fyler DC (Ed) *Pediatric Cardiology*, Nadas Philadelphia, Hanley and Belfus Inc. 1992; 225-268
243. Teicholz LE, Kreulen T, Hermen MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence and absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-12
244. Allen HD, Driscoll JD, Shaddy RE, Feltes TF. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants Children and Adolescents*. Lipincott Williams and Wilkins 2013; 177.
245. Nishimure E, Abel MD, Hattle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart, background and current applications of Doppler echocardiography. Part I, Physiologic and pathophysiology features, *May Clin Proc* 1989; 64: 71-81
246. Danel JP. The basis of ventricular function. *Cardiol Yuung* 1999; 9: 210-223.
247. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988; 148: 99-109
248. Granadier E, Lima CD, Allen HD, Sahn DJ, Barron JW, Valdes-Cruz LM, Goldberg SJ. Normal intracardiac and great vessel Doppler flow velocities in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(2): 343-350
249. Quinonos MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In: Nanda NC (Ed) *Doppler Echocardiography* (2.Ed) Philadelphia, London, Lea-Febriger Co. 1993; 197-215
250. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, et al. Prolongation of Isovolumetric Relaxation Time as Assessed by Doppler Echocardiography Predicts

Doxorubicin Induced Systolic Dysfunction in Humans. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 62-69

251. Alexander M, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity with Quantative Radionuclide Angiocardiology. N Engl J Med 1979; 300: 278-283

252. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. Kardiyoloji Derlemeleri/Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. Arset Matbaacılık San. Ve Tic. AS 2000; 31-51.

253. Küçüköğlu SM, Ökçün B. Diyastolik kalp yetersizliği. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V. Klinik kardiyoloji Ankara, MN medikal & Nobel Ltd, 2004; 333-346.

254. Pai RG, Gill KS, Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. J Am Soc Echocardiogr. 1998 Feb; 11(2): 105-11.

255. Pai RG, Gill KS, Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: II. Systolic and diastolic asynchrony in patients with left ventricular hypertrophy. J Am Soc Echocardiogr. 1998; 11:112-8.

256. Isaz K, Romerol LMD, Lee E, Schiller NB. Quantification of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 1993; 6: 166-76.

257. Dağdeviren B. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde yeni ekokardiyografik yöntemler. Tezel T. Ed. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi. İstanbul A Ajans Ltd. Şti. 2000; 53-68.

258. Oki T, Tabata T, Mishiro Y, et al. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. J Am Soc Echocardiogr. 1999 May; 12(5): 308-13.

259. Dağdeviren B, Bolca O, Eren M, Terzi S, Gürlertop Y, Tezel T. Görünürde sağlıklı bireylerde ve koroner arter hastalarında nabızlı doku Doppler ile sol ventrikül fonksiyonlarının bölgesel analizi. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26; 469-74.

260. Tekten T, Onbasili A, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Novel Approach to Measure Myocardial performance index: Pulsed-Wave Tissue Doppler Echocardiography. Echocardiography 2003; 20(6): 503-10.

261. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fiber architecture in man. Br Heart J. 1981 Mar; 45(3): 248-63.

262. Grand PR. Special Article, notes on the muscular architecture of the left ventricle. Circulation; 1965; 32: 301-305.

263. Henein MY, Gibson DG. Editorial, normal long axis function. Heart 1999; 81: 111-113.

264. Galiuto L, Igone G, De Maria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed wave tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1998; 81: 609-14.

265. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zogbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
266. Anderson LJ, Holden S, Davis B et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001; 22(23):2171-9.
267. Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging*. 2007 June; 25(6): 1147-51 WHO/March of Dimes, 2006 (Report of a joint meeting, 5-15 May).
268. Mese T, Doğumsal Kalp Hastalıklarında Operasyon Sonrası Dönemde Holter Monitörizasyon ve Kalp Hızı Değişimi (Zaman Parametreleri) Mese T, Saylam GS, Ünal N, Hüdaoglu S, Akçoral A. *T Klin Kardioloji* 2003, 16:401-406
269. Ori Z, Singer DH. Changes in Heart Rate Variability associated with sudden cardiac death In: *Heart Rate Variability* Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY Futura Publishing Company, 1995: 429-49.
270. Vybiral T, Glaeser DH. Changes of Heart rate variability preceding ventricular arrhythmias. In: *Heart Rate Variability* Malik M, Camm AJ(eds), Armonk, NY Futura Publishing Company. 1995, 421-8.
271. Buckingham TA, Thessen CC, Stevens LL, Red RM, Kennedy HL. Effect of conduction defects on the signal-averaged electrocardiographic determination of late potentials. *Am J Cardiol* 1988; 61:1265-71.
272. Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, Flowers N, Hombach V, Janse M, Simson MB, Steinbeck G. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. *Europ Heart J* 1991; 12:473-80.
273. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Kubo M, Akita H, Kurodo Y. Age-related criteria for signal-averaged electrocardiographic late potentials in children. *Ped Cardiol* 1994; 15:107-11.
274. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and electrophysiology. *Circulation* 1996; 13:1043-64.
275. Glaeser DH, Vybrial T. Changes of heart rate variability preceding ventricular arrhythmias. In: *Heart Rate Variability*. Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY. Futura Publishing Company, 1995: 21-428.
276. Joffe H, Georgakopoulos D, Celermajer DS, Sullivan ID, Deanfield JE. Late ventricular arrhythmia is rare after early repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1146-50.
277. Lindsay BD, Markham J, Schechtman KB, Ambos HD, Cain ME. Identification of patients with sustained ventricular tachycardia by frequency analysis of signal-averaged electrocardiograms despite the presence of bundle branch block. *Circulation* 1988; 1:122-30.

278. Zimmermann M, Friedli B, Adamec R, Oberhansli I. Ventricular late potentials and induced ventricular arrhythmias after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am J of Cardiol* 1987; 59:873-8.
279. Horowitz LN, Vetter VL, Harken AH, Josephson M. Electrophysiologic characteristics of sustained ventricular tachycardia occurring after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1980; 46:446-52.
280. Odemuyiwa O. The relationship between ventricular function and heart rate variability. In *Heart Rate Variability*. Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY, Futura Publishing Company, 1995: 241-4.
281. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time-domain measurements of heart rate variability. In *Heart Rate Variability*. Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY, Futura Publishing Company, 1995: 33-45
282. Massin M, VonBernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Ped Cardiol* 1997; 18:297-302.
283. Fukushige J, Shimomura K, Harada T, Fukazawa M, Ueda K, Tokunaga K. Incidence and severity of ventricular arrhythmia in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Jpn Heart J* 1988; 29:795-800.
284. Leon MB, Borer JS, Bacharach SL. Detection of early cardiac dysfunction in patients with severe beta-thalassemia and chronic iron overload. *N Eng J Med* 1979; 301: 1143-48.
285. Lewis BS, Rachmilewitz EA, Amitai N. Left ventricular function in beta-thalassemia and the effect of multiple transfusions. *Am Heart J* 1978; 96: 643-5.
286. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, Gostman M, Latair JS. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990; 98: 1138-42.
287. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation* 1990; 82: 88-94.
288. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Tsetsos GA. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. *Circulation* 1993; 88: 1127-35.
289. Yaprak I, Aksit S, Ozturk C, Bakiler AR, Dorak C, Turker M. Left ventricular diastolic abnormalities in children with b-thalassemia major: A Doppler echocardiography study. *Turk JPediatr* 1998; 40: 201-9.
290. Valdes-Cruz LM, Reinecke C, Rutkowsky M. Preclinical abnormal segmental cardiac manifestations of thalassemia major in children on transfusion-chelation therapy: echographic alterations of left ventricular posterior wall contraction and relaxation pattern. *Am Heart J* 1982; 103: 505-11.
291. Schwartz KA, Li Z, Schwartz DE, Cooper TG, Braselton WE. Earliest cardiac toxicity induced by iron overload selectively inhibits electrical conduction. *J Appl Physiol*. 2002;93(2):746-51.

292. Arnett EN, Nienhuis AW, Henry WL, Ferrans VJ, Redwood DR, Roberts WC. Massive myocardial hemosiderosis: A structure-function conference at the National Heart and Lung Institute. *Am Heart J* 1975; 90: 777.
293. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:14-34.
294. Grenaidier E, Lima CD, Allen HD, Sahn DJ, Barron JW, Valdes-Cruz LM, Goldberg SJ. Normal intracardiac and great vessel Doppler flow velocities in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(2) 343-350.
295. Eroğlu GA, Sarioğlu A, Sarioğlu T. Right ventricular diastolic function after repair of Tetralogy of Fallot: its relationship to the insertion of a transannular patch. *Cardiol Young* 1999;9:384.
296. Appleton CP, Hattle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive physiology by Doppler echocardiography. *J. Am Coll Cardiol* 1988; 11:757-768.
297. Zoghbi WA, Habib GB, Quinones MA. Doppler assesment of right ventricular filling in a normal population : Comparison with left ventricular filling Dynamics. *Circulation* 1990; 82:1316-1324.
298. Wolfson PM, Basta LL; Snodoras RP, Kioschos JM. Diastolic blood flow into the pulmonary artery in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1974; 33:685-688.
299. Weyman AE, Dillion JC, Feigenbaum H; Chans S. Premature pulmonic valve opening following sinus of valsalva aneurysm rupture into the right atrium . *Circulation* 1975; 51:556-560.
300. Wann LS, Weyman AE, Dillion JC, Feigenbaum H. Premature pulmonary valve opening. *Circulation* 1977; 55(1): 128-133.
301. Flanagan WH, Shah PM. Echocardiographic corelate of presystolic pulmonary ejection sound in congenial valvular pulmonic stenosis. *Am Heart J* 1977; 94(5):633-636.
302. Doyle T, Troup PJ, Wann LS. Mid-diastolic opening of the pulmonary valve after right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:366-368.
303. Ksanuki A, Tei C, Otsuji Y, Natsugoe K, Kawazoe Y, Arima S, Tanaka S. Doppler echocardiographic documentation of diastolic pulmonary artery forward flow. *Am J Cardiol* 1987;59:711-713.
304. Pouler H, Goenen M, Javmin PM, Vliers AC, Chariler DD, Tremouroux J. Cardiac function early after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(1):24-34.
305. Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, et al. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001; 141: 428-34.
306. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, et al. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990; 98: 1138-42.
307. Du ZD, Roguin N, Milgram E, Saab K, Koren A. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J* 1997; 134: 532-7.

308. Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassemia major. *Eur Heart J* 2002; 23: 147-56.
309. Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, Ilstrup DM, Gersh BJ. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1239-43.
310. Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2003; 24: 113-9.
311. Hamdy AM, Zein El-Abdin MY, Abdel-Hafez MA. Right ventricular function in patients with beta thalassemia: relation to serum ferritin level. *Echocardiography* 2007; 24: 795-801.
312. Silvilairat S, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Charoenkwan P, Phornphutkul C. Tissue Doppler echocardiography reliably reflects severity of iron overload in pediatric patients with beta thalassemia. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 368-72.
313. Iarussi D, Di Salvo G, Pergola V, et al. Pulsed Doppler tissue imaging and myocardial function in thalassemia major. *Heart Vessels* 2003; 18: 1-6.
314. Kremastinos DT. Heart failure in beta-thalassemia. *Congest Heart Fail.* 2001;7(6):312-314.
315. Ong ML, Hatle LK, Lai VM, Bosco J. Non-invasive cardiac assessment in beta-thalassaemia major. *Int J Clin Pract.* 2002;56(5):345-8.
316. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, Fortini M, Scarcia S, et al. 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.* 2003;89(7):762-6.
317. Manno CS, Jessup M. Hemoglobinopathies: an opportunity to study cardiac disease.(editorial) *Am J Med.* 2001;111(5):407-8.
318. Livera MA, Tesoriere L, Maggio A, et al. Oxidative modification of low-density lipoprotein and atherogenic risk in β -thalassemia. *Blood.* 1998; 10: 3936-42.
319. Butthep P, Bunyaratvej A, Kitaguchi H, Funahara Y, Fucharoen S. Interaction between endothelial cells and thalassemic red cells in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1992;23 Suppl 2:101-4.
320. Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J.* 2002;23(2):147-56.
321. Butthep P, Rummavas S, Wisedpanichkij R, Jindadamrongwech S, Fucharoen S, Bunyaratvej A. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia. *Am J Hematol.* 2002;70(2):100-6.
322. Y.F. Cheung, MBBS; Godfrey C.F. Chan, MD; S.Y. Ha, MBBS. Arterial Stiffness and Endothelial Function in Patients With β -Thalassemia Major. *Circulation.* 2002;106:2561.

323. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Kyriakou ES, Liapi D, Kourelis TV, Passam F, Papadakis A. Activated peripheral blood and endothelial cells in thalassemia patients. *Ann Hematol*. 2001;80(10):577-83.
324. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, Kitaguchi H, Fucharoen S, Sato S, Bhamarapravati N. Alterations in vascular endothelial cell-related plasma proteins in thalassaemic patients and their correlation with clinical symptoms. *Thromb Haemost*. 1995;74(4):1045-9.
325. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, Kitaguchi H, Fucharoen S, Sato S, Bhamarapravati N. Possible evidence of endothelial cell activation and disturbance in thalassemia: an in vitro study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1997;28 Suppl 3:141-148.
326. Schwartz KA, Li Z, Schwartz DE, Cooper TG, Braselton WE. Earliest cardiac toxicity induced by iron overload selectively inhibits electrical conduction. *J Appl Physiol*. 2002;93(2):746-51.
327. Ferrara M, Matarese SM, Francese M, Borrelli B, Coppola L, Coppola A, Iarussi D, Esposito L. Role of apolipoprotein E (APOE) polymorphism on left cardiac failure in homozygous beta thalassaemic patients. *Br J Haematol*. 2001;114(4):959-60.
328. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood*. 2001 ;97(11):3411-6.
329. Archararit N, Chuncharunee S, Pornvoranunt A, Atamasirikul K, Rachakom B, Atichartakarn V. Serum C-reactive protein level in postsplenectomized thalassemic patients. *J Med Assoc Thai*. 2000;83 Suppl 1:S63-9.
330. Chuncharunee S, Archararit N, Hathirat P, Udomsubpayakul U, Atichartakarn V. Levels of serum interleukin-6 and tumor necrosis factor in postsplenectomized thalassemic patients. *J Med Assoc Thai*. 1997;80 Suppl 1:S86-91.
331. Maiolo M, Vigna GB, Tonolo G, et al. Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein (a) concentration and isoforms in β -thalassemia. *Atherosclerosis*. 1997; 131: 127-33.
332. Manno CS, Jessup M. Hemoglobinopathies: an opportunity to study cardiac disease.(editorial) *Am J Med*. 2001;111(5):407-8.
333. Wu KH, Chang JS, Su BH, Peng CT. Tricuspid regurgitation in patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol*. 2004;83(12):779-83.
334. Tousoulis D, Homaei H, Ahmed N, Asimakopoulos G, Zouridakis E, et al. Increased plasma adhesion molecule levels in patients with heart failure who have ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2001;141(2):277-80.
335. Constadina Aggeli, , Charalambos Antoniadis, Constadina Cosma, Christine Chrysohoou, Dimitris Tousoulis, Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. Received 19 July 2004; 2005. *International Journal of Cardiology*.

336. Y.F. Cheung, MBBS; Godfrey C.F. Chan, MD; S.Y. Ha, MBBS. Arterial Stiffness and Endothelial Function in Patients With β -Thalassemia Major. *Circulation*. 2002;106:2561.
337. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*. 2002;360(9332):516-20.
338. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
339. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994 ;331(9):574-8.
340. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*. 2002;360(9332):516-20.
341. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet*. 2000 ;355(9220):2051-2.
342. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med*. 2001 1;111(5):349-54.
343. Jambrik Z, Derchi G, Picano E, Ait-Ali L, Forni G, Bellotti P. Lack of prognostic value of normalized integrated backscatter analysis of myocardium in patients with thalassemia major: a long-term follow-up study. *Echocardiography*. 2005;22(3):239-44.
344. Kremastinos DT, Toutouzas PK, Vyssoulis GP, Venetis CA, Vretou HP. Global and segmental left ventricular function in beta thalassemia. *Cardiology* 1985; 72: 129-39.
345. Wu KH, Chang JS, Tsai CH, Peng CT. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine successfully regresses severe heart failure in patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol*. 2004 Jul;83(7):471-3.
346. Kayıkçioğlu M, Payzın S. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2001;29:238-45.
347. Özyürek AR. Hemoglobinopatilerde kardiyak komplikasyonlar, talasemi ve hemoglobinopatiler S:175-177.
348. Cappellini MD, et al. Guidelines for the clinical management of thalassemias. *Thalassemia International Federation Publications* 2007;2:14-20.
349. Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VJ, Igel G. Effect of age on longterm heart rate variability. *Cardiovasc Research* 1997; 35:35-42.
350. Buchorn R, Geesmann M, Bursch J. Electrocardiographic signs of autonomic imbalance in infants with congenital heart defects. *Z Kardiol* 2001; 90:184-90.

351. Buchorn R, Hulpke-Wette M, Nothroff J, Paul T. Heart rate variability in infants with heart failure due to congenital heart disease: reversal of depressed heart rate variability by propranolol. *Med Sci Monit* 2002; 8;661-6.
352. Franzoni F, Galeta F, Di Muro C, Buti G, Pentimone F, Santoro G. Heart rate variability and ventricular late potentials in b-thalassemia major. *Haematologica* 2004; 89:233-4.
353. Gürses D, Ülger Z, Levent E, Aydınok Y, Özyürek AR. Time domain heart rate variability analysis in patients with thalassaemia major. *Acta Cardiologica* 2005;60:477-82.
354. Chiara B, Crivellaro W, Sara R, et al. Early detection of cardiac dysfunction in thalassemic patients by radionuclide angiography and heart rate variability analysis. *Eur J Haem* 2005;74:517-22 .
355. Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2006;8:543–7.
356. Kirk P, Roughton M, Porter JB et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2009; Volume 11 Suppl 1.
357. Aydınok Y, Levent E, Bayraktaroğlu S. Talasemi Major olgularında kardiyak demir birikiminin başlangıç yaşı, kardiyak fonksiyonlar, karaciğer demir yoğunluğu ve serum ferritin düzeyleri ile ilişkisi. 7. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, 2009.
358. Wood JC, Origa R, Agus A, et.al. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2008; 93:917-20
359. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol*. 2004;124(6):697-711.
360. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9.
361. Ernst O, Sergeant G, Bonvarlet P, et al. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(5):1205-8.
362. Fibach E, Rachmilewitz EA. The role of antioxidants and iron chelators in the treatment of oxidative stress in thalassemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1202 (2010) 10–16.