

Talasemi Major'lu Hastalarda QT Dispersiyonu ve Kalp Hızı Değişkenliğinin Ferritin ile İlişkisi: Yüksek Ferritin Kalp Demir Yükünden Çok Sempatovagal Disregulasyonu mu Gösteriyor?

Şükrü ÇEKİÇ *, Zeynep KARAKAŞ **, Kıvanç YALIN ***, Ahmet Kaya BİLGE ***, Rukiye EKER ÖMEROĞLU ****

Talasemi Major'lu Hastalarda QT Dispersiyonu ve Kalp Hızı Değişkenliğinin Ferritin ile ilişkisi: Yüksek Ferritin Kalp Demir Yükünden Çok Sempatovagal Disregulasyonu mu Gösteriyor?

Giriş: Talasemi major hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni demir birikimidir. Demir birikimine bağlı gelişen kardiyak komplikasyonlar, hastalardaki başlıca ölüm nedenidir. Artmış QT dispersiyonu ve azalmış kalp hızı değişkenliğinin ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Amaç: Talasemi majorlu hastalarda; kardiyak etkilenmeyi erken dönemde belirlemek için kullanılacak noninvazif yöntemleri analiz etmek ve sonuçların ferritin düzeyi ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: On iki ile 44 yaş aralığında (ortalama 23,6±7,2) 40 transfüzyon alan talasemi major tanılı hasta çalışmaya alındı. Hastaların ferritin değerleri kaydedildi. On iki derivasyonlu standart EKG'lerinde en büyük ve en küçük düzeltilmiş QT (QTc) arasındaki fark hesaplanarak QTc dispersiyonu (QTcd) bulundu, QTcd için sınır değer 50 ms kabul edildi. Hastaların 24 saat ritim holter kayıtlarından otomatik olarak ölçülen zaman bazlı kalp hızı değişkenliği parametreleri; SDNN, SDANN, rMSSD kayıt edildi. Elde edilen veriler kendi aralarında ve ferritin düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ferritin düzeyi ortalaması 1982.1±1872.5 idi. QTc dispersiyonu (QTcd) hastaların 13'ünde (%35) sınır değer olan 50 ms'nin üzerindeydi, QTc ortalaması 39.9±19.3 idi. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden ferritin düzeyi 2500 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda, ferritin düzeyi 2500 ng/ml'nin altında olan hastalara göre, SDANN, SDNN anlamlı düşük bulundu. rMSSD değerleri ile ferritin düzeyi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı.

Sonuç: Ferritin düzeyin; QTc dispersiyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı buna karşın kalp hızı değişkenliği parametreleri ile anlamlı ilişki olduğu görüldü. Ferritin düzeyinin hastaların kardiyak durumunu göstermede yeterli olmadığı kanısındayız, kalp kökenli yakınması olmayan talasemi majorlu hastalarda, demir toksisitesine bağlı gelişebilecek letal aritmiler, ani kardiyak ölüm ve kalp yetmezliği risklerini öngörmek için ferritin düzeyi dikkate alınmaksızın tüm hastalara belli aralıklarla QTc dispersiyonu ve KHD bakılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Talasemi major, letal aritmi, ani kardiyak ölüm, kalp yetmezliği, ferritin, QTc dispersiyonu, kalp hızı değişkenliği

Çocuk Dergisi 2012; 12(3):125-131

Alındığı tarih: 03.01.2013

Kabul tarihi: 15.01.2013

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı

** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

*** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

**** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Prof. Dr. Zeynep Karakaş, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Topkapı/İstanbul

e-posta: zkarakas@istanbul.edu.tr

The Relation of QT Dispersion and Heart Rate Variability and Ferritin Levels in Patients with Thalassemia Major: Is High Ferritin Levels Pointing to Sympathovagal Dysregulation More Than Cardiac Iron Deposition?

Introduction: The most important cause of the morbidity and the mortality in patients with thalassemia major is iron overload. Cardiac complications due to the iron overload are the primary causes of mortality in these patients. Increased QT dispersion and decreased heart variability are known to be associated with ventricular arrhythmia and sudden cardiac death.

Objective: To analyse the non-invasive methods that can be used for early identification of cardiac effects in patients with thalassemia major and to investigate the correlation between these results and blood ferritin levels.

Material and Method: 40 patients aged between 12 and 44 years (mean 23.6±7.2 yrs), diagnosed as thalassemia major and being treated with transfusions were included in the study. Ferritin levels obtained within the last six months were recorded. QTc dispersion (QTcd) was determined by calculating the difference between the greatest and the least QTc in the 12 derivations of EKG, and the cut-off value for QTcd was accepted to be 50 msec. Time-based heart rate variability parameters were derived automatically from the 24-hour rhythm Holter records (SDNN, SDANN, rMSSD) of the patients. The obtained data were compared to the ferritin levels and with each other.

Results: Mean ferritin level of the patients was found to be 1982.1±1872.5 ng/ml. QTc dispersion was over the limit value of 50 msec in 13 patients (35%) and mean QTc was 39.9±19.3 msec. Heart rate variability, was over 2500 µg/L compared to the patients whose ferritin levels were below 2500 ng/ml, SDANN, SDNN, which are from the another group of parameters were found to be significantly lower. There was no statistically significant correlation between rMSSD levels and ferritin level.

Conclusion: It was seen that there has been no significant correlation between ferritin level, and QTc dispersion, but there was a significant correlation between ferritin level and heart rate variability parameters. We are of the opinion that ferritin level is not sufficient in demonstrating the cardiac status of the patients. We recommend to test QTc dispersion and HRV regularly in order to predict lethal arrhythmias, sudden cardiac death and heart failure that could occur due to iron toxicity and volume burden in patients with thalassemia major who have no cardiac symptoms.

Key words: Thalassemia major, lethal arrhythmia, sudden cardiac death, heart failure, ferritin, QTc dispersion, heart rate variability

J Child 2012; 12(3):125-131

GİRİŞ

Talasemiler dünyada yaygın görülen genetik hastalıklardandır. Talasemili hastalarda eritrosit ömürleri daha kısadır, fetal hemoglobin eritrositlerde normalden daha geç yaşlara kadar kalır ve eritrositler oksidatif strese karşı daha hassastır ⁽¹⁾.

Talasemiler; farklı düzeylerde, etkin olmayan eritropoez ve hemoliz artışının olduğu bir grup otozomal resesif geçişli hipokrom mikrositer anemi grubudur. Değişik klinik ve biyokimyasal özellik gösteren çeşitli talasemi tiplerinde, hemoglobin yapısındaki polipeptid zincirlerinde (alfa, beta, gamma veya delta) yapım kusuru bulunur ⁽²⁾.

Talasemi major hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni demir birikimidir. Demir birikiminin perikardit, miyokardit, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak komplikasyonları, çoğu hastanın adolesan yaşlardaki ölüm nedenini oluşturmaktadır. Çok sayıda transfüzyon yapılan hastalar vücuttan demiri uzaklaştırıcı tedavi almazlarsa, özellikle transfüzyonlarla vücuda giren fazla demirin başta kalp ve karaciğer gibi hayati organlarda birikmesiyle genç yaşlarda kaybedilebilirler ⁽¹⁾.

Ferritin; demir birikiminin izleminde en yaygın kullanılan biyokimyasal göstergedir ⁽³⁾. Yapılan çalışmalarda sürekli yüksek (>2500 ng/mL) ferritin düzeyi olan hastalarda kardiyak etkilenme oranı yüksek (%75) bulunmuşken, ferritin düzeyi nisbeten düşük (<1000 ng/ml) hastalarda kalp yetmezliği olasılığı düşük bulunmuştur ⁽⁴⁾.

Ventriküler repolarizasyon artmış dağılımının, talasemi majorlu hastalarda ani kardiyak ölüm için bağımsız risk oluşturduğu gözlenmiştir. QT dispersiyonu talasemi hastalarında ani kardiyak ölüm riski taşıyanların belirlenmesinde kullanılabilir. Talasemi hastalarında artmış QT dispersiyonu; kardiyak aritmiler için önleyici tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde, ileri incelemelere geçilmesinde ve tedaviye başlanması noktalarında önemli bir bulgu olabilmektedir ⁽⁵⁾.

Talasemi major tanılı hastalarda kardiyak yetmezlik ve ani ölüm yüksek olasılıkla aritmiye bağlıdır. Sinüs hızındaki siklik değişiklikler 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 ⁽⁶⁾.

Bu çalışmanın amacı demir yükü ferritin düzeylerine göre öngörölmüş talasemi major hastalarında; kalp hızı değişkenliği ve QT dispersiyonu değerlerini belirlemek, elde edilen sonuçları ferritin düzeyleri ve birbirleri ile olan ilişkisini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran 10 yaş üzeri, düzenli kan transfüzyonu alan, bilinen konjenital ya da edinsel kalp hastalığı olmayan, kardiyotoksik ilaç ya da madde kullanımı öyküsü olmayan 40 hasta alındı.

İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenen çalışmaya Lokal Etik Kurul Onayından sonra hastalara Bilgilendirilmiş Olur Formu imzalatılarak başlandı.

Çalışma Planı

Ferritin

Hastaların İ.Ü.İ.T.F. Merkez Biyokimya Laboratuvarında Roche HITACHI E-170 Cihazı ile modüler analyticse-170 analizatöründe elektro chemiluminescent immunoassay (ECLIA) metoduyla çalışılmış olan serum ferritin sonuçları kaydedildi.

QT Dispersiyonu

Hastaların istirahat halinde 25 mm/sn hızda çekilmiş 12 derivasyonlu EKG'leri değerlendirildi. QT intervali tüm derivasyonlarda QRS kompleksinin başlangıç noktası ile T dalgasının sonu arasındaki mesafe olarak kaydedildi. U dalgasının bulunması halinde T ve U dalgaları arasındaki kavsın bitiş noktası QT

aralığının son noktası olarak kabul edildi. Her hasta-
da QT aralığı hastanın kalp hızı dikkate alınarak
Bazzet formülü ile düzeltilmiş QT (QTc) olarak
hesaplandı. QTc dispersiyonu (QTcd) ise herhangi bir
derivasyonda maksimum QTc intervali ile minimum
QTc intervali arasındaki fark olarak hesaplandı.

Kalp Hızı Değişkenliği

Hastaların; İ.Ü.İ.T.F. Kardiyoloji Anabilim Dalında
Laboratuvarında DMS CardioScan Holter System
version 10.0 ile yapılmış 24 saat ritim holterlerindeki
kayıtlarından, cihaz tarafından otomatik hesaplanmış
zaman bazlı kalp hızı değişkenliği parametreleri
(SDNN, SDANN, rMSSD) kaydedildi.

İstatistik

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket
programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatis-
tiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı
sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis
Testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-
Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında
ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini
belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.
Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Genel Özellikler

Üçlü grubun yaş ve cinsiyet dağılımları arasında
anlamli farklılık yoktu ($p > 0,05$). Ferritin düzeyi
<2500 ng/mL ve >2500 ng/mL olan gruplarının yaş
ve cinsiyet dağılımları ortalamaları arasında istatis-
tiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$)
(Tablo 1).

4.2. Ferritin Düzeylerine Göre Kardiyak Değerlendirme

Ferritin düzeyine göre hastalar iki ayrı şekilde grup-
landırılarak değerlendirildi. İlk değerlendirme ferritin
düzeyi <1000 ng/mL, 1000-2000 ng/mL arasına ve
>2000 ng/mL olanlar, ikinci gruplandırma ise ferritin

düzeyi <2500 ng/mL olanlarla >2500 ng/mL olanlar
şeklindeydi. Birinci gruplandırma, homojen üç ayrı
grubu karşılaştırabilmek için, ikinci gruplandırma ise
hastaları literatürde belirten kritik ferritin değeri olan
2500 ng/mL'e göre değerlendirme amacıyla yapıldı.

Ferritin düzeyi <1000 ng/mL, 1000-2000 ng/ml ve
>2000 ng/ml olan grupların QTcd dağılımları arasın-
da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi
($p > 0,05$) (Tablo 2).

Ferritin düzeyi <1000 ng/mL, 1000-2000 ng/mL ve
>2000 ng/ml olan gruplarının SDANN ortalamaları
arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi
($p = 0,025$).

Ferritin düzeyi >2000 grubunun SDANN ortalamala-
rı <1000 ng/mL ve 1000-2000 ng/mL olan grupların-
dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulun-
du ($p = 0,048$, $p = 0,017$), diğer gruplar arasında istatis-
tiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$)
(Tablo 4.8).

Ferritin düzeyi <1000 ng/mL 1000-2000 ng/mL ve
>2000 ng/mL olan gruplarının SDNN, rMSSD ve
QTcd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlam-
lı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3, Şekil 1).

Ferritin düzeyi artışı ile QTcd ortalamaları paralel
fakat istatistiksel ilişki bulunmadı.

QTcd pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel ola-
rak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4).
Ferritin düzeyi >2500 ng/mL olan grubun SDNN,
SDANN ortalamaları <2500 ng/ml olan gruptan ista-
istiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu
($p < 0,05$).

Ferritin düzeyi <2500 ng/mL ve >2500 ng/ml olan
grupların RMSSD ve QTcd ortalamaları arasında
istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi
($p > 0,05$) (Tablo 5, Şekil 2).

Ferritin düzeyi >2500 ng/mL olan grubun SDNN,
SDANN ortalamaları <2500 ng/mL olan gruptan
istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu
($p < 0,05$).

rMSSD ortalamaları; ferritin düzeyi, <2500 ng/mL

Tablo 1.

	n	Min	Max	Ort	SS
Yaş	40	12	44	23.6	7.2
Kadın	21 (% 52.5)	12	33	24.8	6.4
Erkek	19 (% 47.5)	12	44	22.3	8
Ferritin					
Ferritin Düzeyi	40	279	10676	1982,1	1872.5
Ferritin (Grup 1)	<1000	1000-2000	>2000		
Yaş	24±7	26.6±8.2	20,9±5,8	KW=4,4 p=0,11	
Cinsiyet					
Kadın	8 (% 61.5)	7 (% 58.3)	6 (% 40)	χ ² :1,53	
Erkek	5 (% 38.5)	5 (% 41.7)	9 (% 60)	p=0.465	
Ferritin (Grup 2)	<2500	>2500	MW=113 p=0,247		
Yaş	24.3±7.44	21.8±6.6			
Cinsiyet					
Kadın	17 (% 56.7)	4 (% 40)	χ ² :0,83		
Erkek	13 (% 43.3)	6 (% 60)	p=0,361		
Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)					
SDNN	37	82	189	129,7	28.1
SDANN	37	50	209	115	31.8
RMSSD	37	8	152	37.4	25.4
QT Dispersiyonu (QTcd)					
QTcd	37	14	84	39.9	19.3
	QTcd <50 ms	QTcd ≥50 ms			
Yaş	24.1±7.3	22.6±7.8	MW=139,5 p=0,5		
Cinsiyet					
Kadın	13 (% 54.2)	7 (% 53.8)	χ ² :0		
Erkek	11 (% 45.8)	6 (% 46.2)	p=0,985		

Tablo 2. Ferritin - QTcd (üç grup).

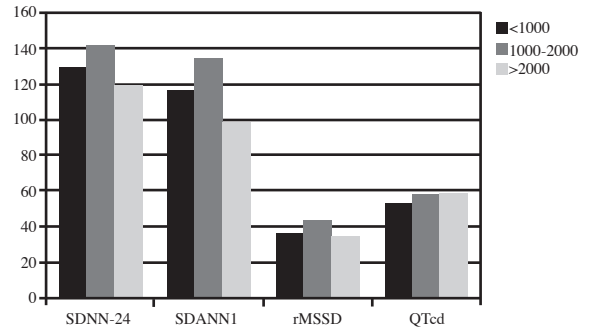
	<1000	1000-2000	>2000	
Ferritin <50 QTcd	9 % 75,00	6 % 54,50	9 % 64,30	χ ² :1.06
QTcd >50 QTcd	3 % 25,00	5 % 45,50	5 % 35,70	p=0.590

olanlara göre, >2500 ng/mL olanlarda daha yüksek, fakat istatistiksel ilişki bulunmadı. Ferritin düzeyi ile QTcd ortalamasındaki artış paralel, istatistiksel ilişki bulunmadı.

QTcd <50 ms ve QTcd ≥50 ms gruplarının; SDNN, SDANN ve rMSSD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.436) (Tablo 6, Şekil 3).

Tablo 3. Ferritin - KHD'liği ve QTcd ilişkisi.

Ferritin	<1000	1000-2000	>2000	KW	P
SDNN	129.18±15.26	141.5±31.8	120.14±30.41	4.28	0.118
SDANN	115.64±14.73	133.67±36.06	98.71±30.42	7.40	0.025
RMSSD	35.45±16,1	42±38.64	35.07±17.23	0.02	0.991
QTcd	36.91±18.38	40.18±19.05	42.28±21.24	0.39	0.82



Şekil 1. Ferritin, SDNN, SDANN, rMSSD ve QTcd ilişkisi.

Ferritin Düzeyleri ile KHD Parametreleri ve QTcd Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ferritin düzeyi ile SDNN arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (r=-0.335 p=0.042).

Tablo 4. Ferritin ve QTcd ilişkisi.

		<2500	>2500	
QTcd	<50 QTcd	18 % 64.30	6 % 66.70	χ^2 :0.02 p=0.896
	>50 QTcd	10 % 35.70	3 % 33.30	

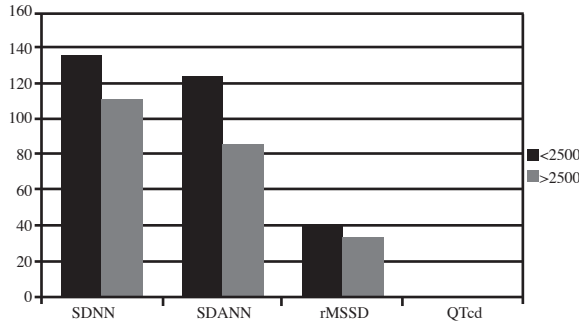
Tablo 5. Ferritin - KHD, QTcd.

Ferritin	<2500	>2500	MW	p
SDNN	135.57±27.06	111.67±24.42	64	0.028
SDANN	124.57±28.83	85.56±21.18	33	0.001
RMSSD	38.82±27.17	33.11±19.63	108,5	0.535
QTcd	38.89±19.74	43.11±18.56	109,5	0.556

Ferritin düzeyi ile SDANN arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=-0.368$ $p=0.025$).

Ferritin düzeyi ile rMSSD arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=-0.112$ $p=0.126$).

Ferritin düzeyi ile QTcd arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=0.169$ $p=0.318$).



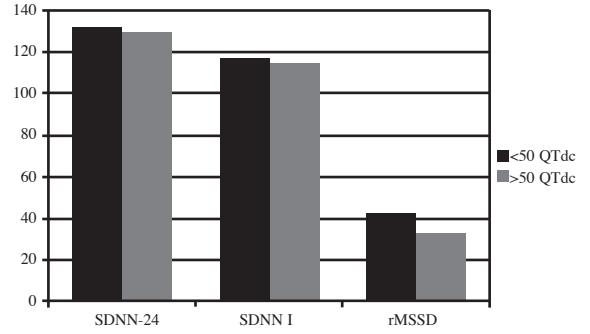
Şekil 2. Ferritin- SDNN, SDANN, rMSSD ve QTcd ilişkisi.

TARTIŞMA

Beta talasemili hastalarda ölüm nedenlerinin %71'i kardiyak kökenlidir. Kalp yetmezliği ortaya çıktığında, prognoz oldukça kötüdür. Şelasyon tedavisi zamanında yoğun bir şekilde başlanırsa kardiyomyopati gerileyebilir. Ancak gerek semptomların gerek ekokardiyografik anormalliklerin geç ortaya çıkması nedeni ile kardiyomyopatinin erken tanınması zordur (7). Talasemide zamanla gelişen sağkalım süresindeki artış, şelasyon tedavisinde kaydedilen gelişmelerin yanı sıra aneminin daha iyi kontrolü ve anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin kalp yet-

Tablo 6.

	QTcd <50 ms	QTcd ≥50 ms	MW	p
SDNN	131.18±30.52	128.75±25.35	121	0.692
SDANN	115.77±37.56	114.17±22.09	132	0.999
RMSSD	41±30.14	31.25±15.03	109.5	0.417



Şekil 3. QTcd ve kalp hızı değişkenliği ilişkisi.

Tablo 7.

	Ferritin
SDNN	r -0,335
	p 0,042
SDANN	r -0,368
	p 0,025
RMSSD	r -0,112
	p 0,509
QTcd	r 0,169
	p 0,318

mezliğinde kullanıma girmesiyle açıklanmaktadır (8,9). Talasemi majorlu hastalarda ritim 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 (10).

Ülger ve ark.'nın (11) 2006 yılında 62 talasemi major tanılı hasta ve 52 kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, düzeltilmiş QT (QTc) dispersiyonu ortalamasıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada QTc dispersiyonunda bozulma ile ferritin düzeyleri ve karaciğer demir yükü arasında anlamlı ilişki

bulunmamıştır. Buna karşın QTc dispersiyonundaki bozulma ile ekokardiyografide tesbit edilen sol ventrikül kitle indeksinde artışın korele olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Cuomo ve ark. (5) ani kardiyak ölüm öyküsü olan 13 hastayı cinsiyet, yaş, transfüzyon sayısı ve QT dispersiyonu ile karşılaştırdıklarında QT dispersiyonu dağılımını, ani kardiyak ölüm nedeni ile kaybedilen hastalarda yaşayan talasemililere göre anlamlı derece yüksek bulmuşlar ve karşılaştırılan parametrelerden ani kardiyak ölümle yalnızca QT dispersiyonu ile arasında ilişki kurabilmişlerdir. Çalışma sonucunda QT dispersiyonunun talasemi majorlu hastalarda ani kardiyak ölüm riskini belirlemek için gösterge olarak kullanılabilceği kanısına varmışlardır. Yapılan çalışmada QT dispersiyonu pozitifliği için bizimde kullandığımız 50ms alt sınır olarak alınmış ve bu sınır değerinde QT dispersiyonunun ani kardiyak ölüm için duyarlılığı %54, özgülüğü %92, pozitif prediktif değeri %87, negatif prediktif değeri %67 bulunmuştur (5). Magri D. ve ark. (12) klinik ve konvansiyonel doopler ekokardiyografi bulguları arasında fark olmayan 30 talasemili hasta grubu ve aynı sayıda kontrol grubunun QT dispersiyonlarını değerlendirdiklerinde, talasemili hastaların QTcd düzey ortalaması ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu sonucuna varmışlar ve demir birikiminin erken bulgusu sayılacak repolarizasyon bozukluğunu gösterdiği için QT dispersiyonunu, asemptomatik hastalarda kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek için önermişlerdir (12). Çalışmamızda QTc dispersiyonu bakılan 37 hastanın 13'ünde (%35.1) QTcd, sınır değer kabul edilen 50ms'nin üzerinde bulundu, ferritin düzeyleri ile QTc dispersiyonu dağılımı arasında istatistiksel ilişki görülmedi.

Birçok çalışmada kalp hızı değişkenliğinde azalmanın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (6,13). Franzoni F. ve ark.'nın (14) 2004 yılında yaptıkları çalışmada talasemi majorlu hastalarda kalp hızı değişkenliğinin kontrol grubuna göre belirgin azaldığını göstermişlerdir, ayrıca çalışmalarında kalp hızı değişkenliğinde azalmanın talasemi hastalarında kardiyak klinik bulgu oluşmadan ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır. Gürses ve ark. (15) 2005 yılında yaptıkları çalışmada kalbin otonom kontrolünü gösteren kalp hızı değişkenliğinin, talasemili hastalarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede

düşük olduğunu göstermiş ve çalışmaları sonucunda talasemili hastalarda aritmiye eğilimin normal popülasyona göre artmış olduğu sonucuna varmışlardır. Chiara ve ark. (16) da 20 talasemi majorlu hastada yaptıkları çalışmada radyonüklid anjiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastaların; doopler ekokardiyografideki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve anormal diyastolik ölçümlerin, kalp hızı değişkenliğindeki azalma ile paralel olduğunu saptamışlar, çalışma sonunda kalp hızı değişkenliğinde azalmanın talasemili hastalarda kardiyak klinik bulgu oluşmadan saptanabileceği kanısına varmışlardır (16). Biz de çalışmamızda literatürü destekler şekilde zaman bazlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDANN, SDNN ve rMSSD'nin ortalamalarındaki düşüşün ferritin düzeyindeki artışla paralel olduğunu saptadık. Fakat bu parametrelerden ferritin düzeyi >2500 ng/mL olanlarla arasında istatistiksel ilişki olanlar; SDANN ve SDNN idi. 1996 yılın da yayınlanan KHD'liği standartları kılavuzunda; değerlendirmeye aldığımız zaman bazlı parametrelerden rutin kullanımı önerilenler; SDNN, SDANN ve rMSSD idi (17). Çalışmamızda saptadığımız SDNN ve SDANN ortalamalarında düşüş, hastalarda ferritin düzeyi arttıkça sempatovagal kontrolün bozulduğu sonucuna götürdü. Kalpte demirin myokarda birikmesi sonucu gelişen repolarizasyon bozukluğu göstergelerinden QTcd ferritin ile istatistiksel ilişki içinde olmamasına karşın, kalp hızı değişkenliğinin ferritin artışı ile istatistiksel ilişki içinde olması, ferritin artışının sempatovagal disregülasyonu belirlemede, myokarda gelişen demir birikimini belirlemeye nazaran daha güvenilir bir gösterge olduğunu düşündürmüştür.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- Otonom sinir sistemi disfonksiyonu göstergelerinden kalp hızı değişkenliği analizinin, rutinde kullanımı önerilen parametrelerinden SDNN ve SDANN düzeylerindeki düşüş, ferritin düzeyindeki artışla ilişkili bulunmuştur.
- Ferritin talasemi major'lu hastalarda demir birikimini gösteren belirteçlerden en sık kullanılanıdır. Bulgularımızda ferritin yüksekliği primer kardiyak etkilenmeyi gösteren QTcd ile ilişkisizken KHD'liği parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda kardiyak demir birikimin

takibinde ferritin düzeyi izlemi ile sınırlı kalınmamasını; izlemde kullanılan diğer göstergelerle birlikte KHD ve QTcd gibi kolay uygulanan noninvazif yöntemlerin de uygulanmasını önermektediriz.

KAYNAKLAR

1. **Quirolo K, Vichinsky E.** Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. WB Saunders Co. Philadelphia; 2003:Chap. 454.
2. **Ağaoğlu L, Karakaş Z.** Anemiler. In: Neyzi O, Ertuğrul T. (ed) Pediatri. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2010. Bölüm 16.
3. **Beutler E, Felitti V, Ho NJ, et al.** Relationship of body iron stores to levels of serum ferritin, serum iron, unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation in patients with iron storage disease. *Acta Haematol* 2002;107:145-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000057632> PMID:11978935
4. **Cappellini MD, et al.** Guidelines for the clinical management of thalassemias. *Thalassemia International Federation Publications* 2007;2:14-20.
5. **Cuomo S, Mayer MC, Comoletti C, D'Onofrio A, Buffardi S, Russo V.** QT Dispersion in Thalassemia. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1999;4:295-300. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-474X.1999.tb00214.x>
6. **Kayıkçoğlu M, Payzın S.** Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2001;29:238-45.
7. **Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E.** Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:14-34.
8. **Kremastinos D, Tsetsos GA, Tsiapras DP, et al.** Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med* 2001;11:349-54.
9. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199108013250501> PMID:2057034
10. **Özyürek AR.** Hemoglobinopatilerde kardiyak komplikasyonlar, talasemi ve hemoglobinopatiler S:175-177
11. **Ülger Z, Aydınok Y, Ertürk L, Gürses D, Özyürek R.** Evaluation of QT dispersion in β thalassaemia major patients. *Am J Hem* 2006;81:901-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20679> PMID:16924653
12. **Magri D, Sciomer S, Fedele F, et al.** Increased QT variability in young asymptomatic patients with β -thalassemia major. *Eur J Hem* 2007;79:4:322-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00921.x> PMID:17655692
13. **Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al.** Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989;2:27-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90264-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90264-X)
14. **Franzoni F, Galeta F, Di Muro C, Buti G, Pentimone F, Santoro G.** Heart rate variability and ventricular late potentials in β -thalassemia major. *Haematologica* 2004; 89:233-4. PMID:15003899
15. **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. <http://dx.doi.org/10.2143/AC.60.5.2004967> PMID:16261777
16. **Chiara B, Crivellaro W, Sara R, et al.** Early detection of cardiac dysfunction in thalassaemic patients by radionuclide angiography and heart rate variability analysis. *Eur J Haem* 2005;74:517-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00434.x> PMID:15876256
17. Task Force of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-65 <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043> PMID:8598068