

## Beta talasemide sol ventrikül boyut ve sistolik fonksiyonları

Yrd.Doç.Dr. Ayşe BALAT\* , Doç.Dr.M.Kemal BAYSAL\*\* ,Prof.Dr.Sabri ACAR\*\*,  
Prof.Dr.Nuran GÜRSES\*\* , Doç.Dr.Serap UYSAL\*\* , Doç.Dr.Şükrü KÜÇÜKÖDÜK\*\* ,  
Yrd.Doç.Dr.Murat AYDIN\*\*

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Hematoloji Bölümünde beta talasemi tanısıyla izlenen ve yaşları 2-18 yıl (ort. 7.95-5.28) arasında değişen 24 hasta ile 24 sağlıklı çocukta 2 boyutlu, M-mode ve renkli Doppler ekokardiyografi yapılarak sol ventrikül boyut ve sistolik fonksiyonları incelendi. Beta talasemili grupta sol ventrikül diyastol sonu çapı ve arka duvar kalınlığının anlamlı derecede arttığı, interventriküler septum diyastolik kalınlığının azaldığı ve sol ventrikül kitlesinin arttığı görüldü (p < 0.05). Sol ventrikül diyastol sonu volüm , strok volüm, kardiyak output ve kardiyak indeksin aynı grupta anlamlı derecede artmış olduğu saptandı(p < 0.01, p < 0.05). Çalışmamızın sonuçları beta talasemide çocukluk çağında bile, klinik bulgu olmadan bazı sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olabileceğini ve miyokardiyal değişimlerin başlayabileceğini göstermiştir. Miyokardiyal demir depolanma riski altındaki bu hastalarda kardiyak yapı ve fonksiyon değişimlerini erken dönemde saptama ve seri takipte ekokardiyografi uygun, güvenilir, invaziv olmayan bir yöntemdir. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(1):39-46, 1994]*

**Anahtar sözcükler:** Beta talasemi, ekokardiyografi, sol ventrikül sistolik fonksiyonları, sol ventrikül boyutları

### **Left ventricular dimensions and systolic function in beta thalassaemia**

*Left ventricular dimensions and systolic function were investigated in twenty-four patients 2 to 18 years old (mean age: 7.95- 5.28) with beta thalassaemia were studied by two-dimensional, M-mode and color-Doppler echocardiography. In patients with beta thalassaemia, left ventricular end diastolic diameter and posterior wall thickness were significantly increased (p < 0.05), also left ventricular mass was increased, but diastolic thickness of interventricular septum was decreased (p < 0.01). Left ventricular end diastolic volume, stroke volume, cardiac output and cardiac index were significantly increased in thalassaemic patients (p < 0.01, p < 0.05). These result suggests that in thalassaemia patients left ventricular function may be impaired without any clinical sign and myocardial changes may begin in the pediatric age group. For initial assessment and follow up of thalassaemic patients who are at extremely high risk for myocardial iron deposition echocardiography is a practical and noninvasive method.[Journal of Turgut Özal Medical Center 1(1):39-46, 1994]*

**Key words:**  $\beta$ -thalassaemia, echocardiography, left ventricular systolic function, left ventricular dimensions

Hereditör bir anemi olan akdeniz anemisi veya beta talasemide; anormal hemoglobin sentezi nedeniyle eritrositlerin yıkım hızının artması, kronik anemiden dolayı giderek artan kan transfüzyonlarının sıklığı, bazen fazla miktarda demirli gıda veya demir

preparatlarının alımı ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması sonucu serum demirinde yükselme olur<sup>1-3</sup>. Bunu takiben başta karaciğer, dalak gibi retiküloendotelial olmak üzere akciğer, kemik iliği ve adale dokusunda patolojik şekilde

\* : İnönü Ün.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı - Malatya

\*\* : Ondokuz Mayıs Ün.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı - Samsun

demir depolanır. Depolanan demir parankimal dokuya sitotoksik etki yaparak nekroz ve skarlar neden olabilmekte, özellikle kardiyak, hepatik ve endokrin fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Yaşayan talasemi majörlü hastalarda ise daha çok hayatın ikinci on yılında kardiyak hipoksi ve miyokardiyal siderozise bağlı olarak perikardit, konjestif kalp yetmezliği, ritm ve ileti bozuklukları gibi kardiyak komplikasyonlar başlamakta ve erken devrede bu komplikasyonlardan dolayı ölüm görülebilmektedir<sup>1,4-7</sup>.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, miyokarttaki demir depolamasının erken yaşlarda başladığını, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun olabileceğini ve bunun noninvaziv yöntemlerle saptanabileceğini göstermiştir<sup>4,6,7</sup>. Ülkemizde beta talasemililer insidansı, %2, bazı bölgelerde ise %10.8 gibi oldukça yüksek oranda görülmektedir<sup>8</sup>. Ancak talasemiler konusunda birçok çalışmaya rağmen bu hastalardaki kardiyak sorunlarla ilgili çalışmalar ülkemizde oldukça azdır.

Çalışmamızda noninvaziv bir yöntem olan ekokardiyografi kullanılarak beta talasemi tanısıyla izlenen hastalarda sol ventrikül boyut ve sistolik fonksiyonları, kronik anemi ve/veya kardiyak hemosiderozisin kalp üzerindeki etkileri araştırıldı.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Mart 1991-Eylül 1991 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümünde izlenmekte olan 18 beta talasemi majör, 3 talasemi minör, 3 talasemi intermedia tanısı almış toplam 24 hastada yapıldı. Bütün hastalardan ayrıntılı öykü alındı. Kardiyolojik yönden özellikle göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, öksürük yakınmalarının olup olmadığı soruldu. Toplam kan transfüzyonu sayısı takip dosyalarından öğrenildi.

Fizik muayenede; ağırlık ve boyları ölçüldü.

$$\text{Vücut yüzeyi} = \sqrt{\frac{\text{Boy (cm)} \times \text{ağırlık (kg)}}{3600}} \text{ formülüne}$$

uygun olarak m<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı. Dinlenme halinde iken bir dakikalık sürede nabızları sayıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülerek kaydedildi. Akciğer dinleme bulgularına, kardiyak muayenede ise aritmi, ek ses ve üfürüm olup olmadığına dikkat edildi. Üfürüm varsa I'den VI'ya kadar derecelendirildi<sup>10</sup>. Alt ekstremitelerde ödem varsa belirtildi.

Laboratuvar tetkiklerinden; hemogloblin ve hematokrit rutin laboratuvar yöntemleriyle ölçüldü. Periferik yayma Wright boyasıyla birlikte Perl's

Prussian Blue reaksiyon yöntemiyle de boyanarak periferik kana çıkan normoblastlarda demir birikimi olup olmadığı araştırıldı<sup>11</sup>. Ferritin değeri RIA ile ölçüldü. Posteroanterior telekardiyogramda kardiyotorasik oran 0.5'in üzerinde ise kardiyomegali olarak kabul edildi<sup>12</sup>. Pulmoner konjesyon varsa kaydedildi. Dinlenme halinde iken elektrokardiografileri çekildi ve sol ventrikül hipertrofisi olup olmadığı belirlendi<sup>13</sup>. Ritm ve ileti bozukluğu varsa kaydedildi. Her hastaya eş zamanlı kemik iliği yapıldı. Perl's Prussian Blue reaksiyon yöntemi ile boyanarak normoblastlarda demir birikimi olup olmadığı araştırıldı<sup>11</sup>.

Ekokardiyografik inceleme ise bütün hastalarda en düşük hemoglobin seviyesinin olduğu dönemde, dinlenme halinde iken sol lateral dekübitis ve supin pozisyonunda yapıldı. Çalışmamızda veriler Toshiba model, SSH-160A renkli Doppler ekokardiyografi biriminden elde edildi. Bu birimde M-mode, iki boyutlu gerçek zamanlı ekokardiyografi, konvansiyonel (PW ve CW) Doppler ekokardiyografi ve renkli Doppler ekokardiyografi birlikte yapıldı. M-mode ve 2 boyutlu ekokardiyografi için 3.75 mHz, Doppler için 2.5 mHz'lik transduser kullanıldı.

Ekokardiogramlar değerlendirilirken aşağıdaki ölçütler esas alındı<sup>13</sup>.

**Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDD):** ventriküler kompleks olan QRS dalgasının pik yaptığı dönemde, interventriküler septumun sol endokardiyal yüzeyinden, sol ventrikül arka duvarının endokardiyal yüzeyine kadar olan uzaklık mm cinsinden ölçüldü.

**Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDS):** aynı kardiyak siklusta septal hareketin sonunda, interventriküler septumun sol endokardiyal yüzeyinden sol ventrikül arka duvarının endokardiyal yüzeyine kadar olan uzaklık esas alınarak mm cinsinden ölçüldü. Interventriküler septum kalınlığı ise diyastol (IVSTD) ve sistol (IVSTS) sonunda interventriküler septumun sağ endokardiyal yüzeyinden, sol endokardiyal yüzeyine olan uzaklık şeklinde mm cinsinden ölçüldü.

**Sol ventrikül arka duvar kalınlığı:** diyastol (LVPWD) ve sistol (LVPWS) sonunda sol ventrikül arka duvarı endokardiyal yüzeyinden epikardiyal yüzeyine olan uzaklık şeklinde mm cinsinden ölçüldü (şekil 1).

**Sol ventrikül sistol sonu volüm (LVESV):** diyastol sonu volüm (LVEDV) cihazın bilgisayarında Teicholz<sup>14</sup> formülüne göre mm<sup>3</sup> cinsinden hesaplandı. Strok volüm (SV), kardiyak output (CO), strok indeks (SI), kardiyak indeks (CI), ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (FS), çevresel liflerin kısalma hızı (MVCF),

$$\text{SV} = \text{LVEDV} - \text{LVESV} (\text{ml}),$$

CO = SV x kalp hızı (L/dak.),

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

$$CI = \frac{CO}{\text{Vücut yüzeyi}} \text{ (L/dak/m}^2\text{)}$$

$$EF = \frac{SV}{LEDV} \times 100 \text{ (\%)}$$

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

$$MVCF = \frac{LVIDD-LVIDS}{LVIDD \times ET} \text{ (circum/sn)}$$

formülleriyle cihazın bilgisayarından hesaplandı.

$$\text{Sol ventrikül kitlesi (LVM)} = 1.04 \times [(IVSTD+LVPWD+LVIDD)^3 - LVIDD^3]$$

formülünden hesaplandı<sup>15</sup>.

Kontrol grubu olarak sistemik veya metabolik herhangi bir hastalığı olmayan tamamen sağlıklı, vücut yüzey ölçüleri ile kıyaslanabilir ve aynı yaşta 24 çocuk seçildi. İstatistiksel veriler, ortalama ± standart hata şeklinde belirtildi. Çalışma grubu ile kontrollerin verileri arasındaki farklılıklar student-t testi ile incelendi. Verilerin birbirleri ile olan bağlantıları regresyon-korelasyon ve X<sup>2</sup> analizi kullanılarak değerlendirildi<sup>16</sup>.

## BULGULAR

Beta talasemi majör tanısıyla izlenen 18 olgu olup 10'u erkek, 8'i kız ve yaş ortalamaları 10.61 ± 7.28 yıl (2-18 yıl) idi.

Beta talasemi intermedia tanısı almış 3 olgunun 2'si erkek, 1'i kız ve yaş ortalamaları 11.66 ± 7.32 yıl (3-13 yıl) idi.

Beta talasemi minörlü 3 olgu olup 1'i erkek, 2'si kız ve yaş ortalamaları 9.66 ± 7.35 yıl (7-15 yıl) idi. Beta talasemili olgularla kontrolleri arasında yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ve vücut yüzeyi açısından farklılığın olmadığı görüldü.

Olguların hiçbirini dinlenme halinde iken öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısından yakınıyorlardı.

Talasemi majörlü olguların aldığı kan transfüzyon sayısı ve hematolojik verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

Talasemili olguların nabız sayısı ortalama 110 ± 10.22 vuru/dak olup kontrollere göre (ortalama 84.57 ± 4.26) artmıştı (p < 0.05). Talasemili grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı daha düşüktü (p < 0.05).

Beta talasemili olguların kardiyolojik muayanesinde; 16 (%66.66) olguda kalbin tüm

odaklarında I/VI den, 4 (%16.66) olguda II/VI den, 4 olguda (%16.66) ise III/VI den sistolik üfürüm vardı. Olguların hiçbirinde kalp yetmezliğine ait klinik bulgu yoktu. Akciğer dinleme bulguları normaldi. Alt ekstremitelerde ödem yoktu.

Telekardiogramda 13 (%54.16) olguda kardiyomegali, 6 (% 25) olguda kardiyomegali ile birlikte pulmoner konjesyon vardı.

Transfüzyon sayısı arttıkça kardiyomegali gelişme oranı artmaktaydı (p < 0.05). Hb, Hct değerleriyle kardiyomegali arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p > 0.05).

Talasemi majörlü 10 (%41.66) olgunun EKG'sinde sol ventrikül hipertrofisi vardı.

Öndört (% 58.33) olgunun periferik yayma ve kemik iliğinde Perl's Prussian Blue reaksiyon yöntemiyle normoblastlarda demir birikimi olduğu gözlemlendi (Şekil 2). Bunların dördünde (% 16.66) eser, 2 olguda (% 18.33) (+), 4 (% 16.66) olguda (++), 4 (% 16.66)'ünde de (+++) demir depolanması vardı.

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

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

Kemik iliğinde demir depolanması gösterilen talasemili hastalarla depolanmanın gösterilemediği talasemili olguların sol ventrikül boyutları karşılaştırıldığında; demir depolanması olan grupta sol ventrikül kitlesi (LVM), diastol sonu çapı (LVIDD), sistol sonu çapı (LVIDS) anlamlı derecede artmıştı (Tablo III).

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

Kemik iliğindeki demir depolanması gösterilen talasemili hastalarla depolanmanın olmadığı talasemili olguların sol ventrikül fonksiyonları karşılaştırıldığında sol ventrikül diyastol sonu volüm (LVEDV), sistol sonu volüm (LVESV), kardiyak output (CO), kardiyak indeks (CI) ve stroke volüm (SV)'ün depolanmanın gösterilemediği gruba göre anlamlı derecede arttığı görüldü (Tablo V).

Talasemili grupta sol ventrikül boyutlarının hematolojik verilerle ilişkisi araştırıldığında sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDD), (r = 0.54, p < 0.01), arka duvar sistolik kalınlığı (LVPWS), (r = 0.52, p < 0.05) ve sol ventrikül kitlesi (LVM), (r =

Tablo I : Beta talasemili olguların hematolojik verileri

	β-talasemi majör (n=18)	β-talasemi intermedia (n=3)	β-talasemi minör (n=3)
Hb (gr/dl)	6.82 ± 1.25	7.80 ± 1.62	9.50 ± 1.52
Hα (%)	22.24 ± 3.68	25.91 ± 3.32	29.84 ± 2.32
Ferritin (ng/ml)	698.98 ± 50.62	331.90 ± 48.22	294.62 ± 46.58
Transfüzyon sıklığı	0-10	1	3
	11-80	13	0
	81-100	4	0

Tablo II. Çalışma ve kontrol grubunun sol ventrikül boyutlarının karşılaştırılması

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

Tablo III. Olguların sol ventrikül boyutlarının karşılaştırılması

	Kemik iliğinde demir depolanması			t	p
	Pozitif (n=14)	Negatif (n=10)			
LVIDD (mm)	45.49 ± 2.01	36.05 ± 2.88	2.68	< 0.05	
LVIDS (mm)	28.59 ± 1.48	21.02 ± 1.71	3.34	< 0.01	
LVM (gr)	133.34 ± 11.31	86.85 ± 13.47	2.63	< 0.05	

Tablo IV. Çalışma ve kontrol grubunun sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması

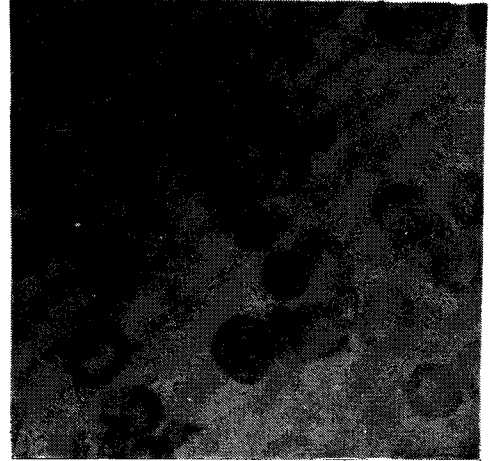
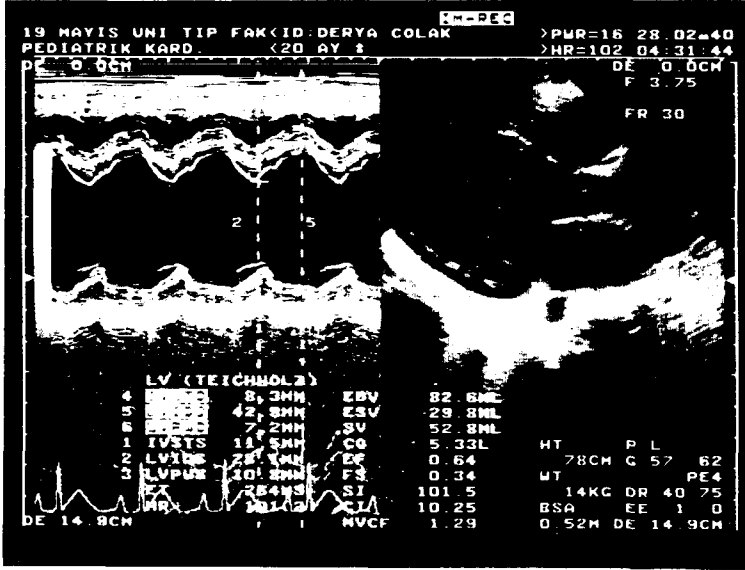
	Beta talasemi (n=24)	Sağlıklı kontrol (n=24)	t	p
LVEDV (ml)	81.99 ± 8.78	62.33 ± 5.31	2.42	< 0.05
LVESV (ml)	25.45 ± 3.07	28.84 ± 2.50	0.86	> 0.05
SV (ml)	56.12 ± 5.83	42.78 ± 3.32	2.91	< 0.05
EF (%)	0.70 ± 0.02	0.69 ± 0.02	0.06	> 0.05
FS (%)	0.39 ± 0.01	0.40 ± 0.01	0.00	> 0.05
CO (l/dak)	5.61 ± 0.50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

Tablo V. Kemik iliğinde demir depolanmasının gösterildiği talasemili olgularla, gösterilemeyen olguların sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Kemik iliğinde demir depolanması			t	p
	Pozitif (n=14)	Negatif (n=10)			
LVEDV	98.09 ± 11.23	59.51 ± 11.00	2.45	< 0.05	
LVESV	32.21 ± 3.97	16.00 ± 3.02	3.25	< 0.01	
CO	6.51 ± 0.61	4.35 ± 0.67	2.38	< 0.05	
SV	65.12 ± 7.30	43.51 ± 8.38	1.94	< 0.05	

Şekil 1. Sol ventrikül boyutlarının ölçülmesi

Şekil 2. Beta talasemili bir olgunun kemik iliği; normoblastlarda demir birikimi görülmektedir (Perl's Prussian Blue)



0.52,  $p < 0.01$ ) ile kan transfüzyon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü. Diğer verilerle sol ventrikül boyutları arasında bir korelasyon bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışma grubunda sol ventrikül fonksiyonlarından diyastol sonu volüm (LVEDV), ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.05$ ) ile sistol sonu volüm (LVESV), ( $r = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ) ve strok indeksin (SI), ( $r = 0.53$ ,  $p < 0.05$ ) ferritin ve kan transfüzyon sıklığı ile; strok volüm (SV), ( $r = 0.52$ ,  $p < 0.01$ ) ve kardiyak outputun (CO) ( $r = 0.52$ ,  $p < 0.01$ ) kan transfüzyon sıklığı ile; ejeksiyon zamanı (ET), ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.05$ ) ve çevresel liflerin kısalma hızının (MVCF), ( $r = 0.47$ ,  $p > 0.05$ ) ise Hb, Hct değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptandı. Diğer verilerle sol ventrikül boyutları oranında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Hereditör bir anemi olan beta talasemide anormal hemoglobin sentezi nedeniyle eritrositlerin yıkım hızı artmakta ve kronik anemi gelişmektedir<sup>1-2</sup>. Kronik anemi, zamanla miyokardiyal hipoksiye neden olmakta ve kalbi zorlamaktadır<sup>17,18</sup>. Kalbi aneminin zararlı etkilerinden korumak için verilen düzenli kan transfüzyonları ise serum demirinde yükselme riskini doğurmaktadır<sup>2-3</sup>. Ayrıca kemik iliğinde artan kinetik gereksinim sonucu gastrointestinal sistemde demir emiliminin artması, bu yükselmeye yardımcı olmaktadır. Yükselen demir ise başta karaciğer, dalak gibi retikuloendotelial sistem olmak üzere kalp,

akciğer, kemik iliği ve adale dokusunda patolojik olarak depolanmakta, kardiyak, hepatik ve endokrin fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir<sup>1-3,5,6</sup>.

Talaseminin tedavisindeki çeşitli modifikasyonlarla yaşam süreleri uzayan bu hastalarda demir depolanmasının etkileri daha iyi gözlenmeye başlamıştır. Çünkü bu hastalar artık erken dönemde belirginleşen kronik anemiden değil geç dönemde ortaya çıkan kardiyak siderozise bağlı miyokardiyal disfonksiyondan dolayı kaybedilmektedir<sup>2,4-7</sup>.

Nitekim 1989'da Zurlo<sup>5</sup> ve arkadaşlarınınca İtalya'da yapılan bir çalışmada 1087 olgu retrospektif olarak incelenmiş ve 1965'den önce ölüm oranının daha yüksek olduğu, 1979'dan sonra tedavideki yeni gelişmelerden dolayı ölüm oranının azaldığı, ancak her iki dönemde de ölümlerin en sık nedeninin % 76.8 gibi yüksek bir oranda kardiyak disfonksiyon olduğu bildirilmiştir.

Talasemide ölümlerin çoğunun konjestif kalp yetmezliği ve aritmiden dolayı olması araştırmacıları miyokardiyal disfonksiyonu erken dönemde saptamaya yöneltmiştir<sup>1,2,4,6,7</sup>. Yapılan çalışmalarla miyokardiyal demir depolanmasının erken yaşlarda başladığı klinik olarak kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkmadan önce sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk olabileceği ve bunun noninvaziv yöntemlerle saptanabileceği gösterilmiştir. Hastalığın seyrinde kardiyak fonksiyonların erken dönemde değerlendirilmesi gereği vurgulanmıştır<sup>4-7</sup>. Bu nedenle olgularımızı kardiyak yönden değerlendirmeyi amaçladık. Sol ventrikül boyut ve sistolik fonksiyonlarındaki

değişimi inceledik.

Talasemide uzun süreli anemiye cevap olarak önce dakikadaki atım hacmi arttırılmaya çalışılır. Bunun için ventrikül ön yükü miyokard kontraktilitesinin azalmasıyla birlikte arka yükünün azalması gerekir. Bu kompensatuvar mekanizmalar sonucu ilk bulgu olarak sistolik üfürüm, taşikardi ve kardiyomegali gelişmektedir<sup>17-19</sup>. Çeşitli araştırmacılar talasemide adolesan dönemde kardiyak komplikasyonların başladığını ve bu kompensatuvar mekanizma bulgularına, EKG değişimlerinin eklendiğini belirtmişlerdir. EKG'de sıklıkla görülen ilk bulgu sol ventrikül hipertrofisidir. Bunu disritmi, ileri dönemlerde ise sağ ventrikül hipertrofisi, ileti bozuklukları ve T dalga anormallikleri izlemektedir. Kan transfüzyon sayısı 100'ün üzerine çıkınca da aritmiler başlamaktadır<sup>20-23</sup>. Olgularımızda üfürüm, taşikardi ve kardiyomegalinin olması kardiyak etkilenmenin başladığını düşündürmektedir. Kardiyomegalisi olan talasemi majör olgulardan 10 (% 41.66)'unun EKG'sinde sol ventrikül hipertrofisinin bulunması, transfüzyon sayısı arttıkça kardiyomegali ve anormal EKG bulgularının görülme ihtimalinin artması da bu etkilenmeyi doğrulamaktadır. Olgularımızda aritmi veya ileti bozukluğu olmamasının nedeni muhtemelen kan transfüzyon sayısının bütün olgularda 100'ün altında olmasıydı.

Demirin patolojik olarak depolandığı başlıca yerlerden biri de kemik iliğidir. Olgularımızda böyle bir depolanmanın olup olmadığını kalitatif olarak araştırdığımızda % 58.3 olguda değişik derecelerde demir depolanması olduğunu gördük (Şekil 2). Kemik iliğinde depolanma olan olguların hepsinde kardiyomegali olup % 71.4'ünde birlikte EKG anormalliği vardı. Aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Bu bulgu patolojik demir depolanmasının başladığını göstermesi açısından oldukça önemlidir.

Beta talasemide kronik anemi, kan transfüzyonları ile alınan demir ve volüm yüklenmesinin kalp üzerindeki etkilerini ekokardiyografik olarak araştırdığımızda talasemili hastalarda sağlıklı kontrollere göre interventriküler septum diyastolik kalınlığının (IVSTD) azaldığını, arka duvar sistolik kalınlığının (LVPWS), diyastol sonu çapı (LVIDD), sol ventrikül kitlesi (LVM), diyastol sonu volüm (LVEDV), strok volüm (SV), kardiyak indeks (CI) ve kardiyak outputun ise istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını gördük ( $p < 0.05$ ). İnter-ventriküler septum diyastolik kalınlığının azalması ve sol ventrikül diyastol sonu çapının artması ventriküler genişlemesinin olduğunu, diyastol sonu volüm (LVEDV) ile strok volüm (SV) ve kardiyak outputun (CO) artması ise volüm yüklenmesi olduğunu göstermektedir. Çünkü kronik anemilerde kalbin ön

yükünün arttığının bir göstergesi olarak sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDD) artar. Diyastol sonu çapı (LVIDD) artarken, Frank Starling mekanizmasına göre sarkomer uzunluğunda artma olmadan diyastol sonu volümün artması (LVEDV) geometrik bir avantaj sağlar. Böylece strok volüm normalin üzerinde tutulmaya çalışılır. Kronik anemiye bağlı olarak doku hipoksisi gelişince periferik damar direnci azalır, kardiyak output ve strok volüm artar<sup>18,19,24</sup>. Lewis<sup>25</sup> ve arkadaşları kan transfüzyon sayısı arttıkça kardiyak dilatasyon ve strok volümde artma gözlemişlerdir. Yine Lewis<sup>19</sup> ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada strok indeks ve kardiyak outputda artma saptanmış gözlenen değişimler volüm yüklenmesine bağlanmıştır. 1980'de Ehlers<sup>4</sup> ve arkadaşları inceledikleri 62 talasemi majör olguda kardiyak outputta artma yanında strok volümde de artma saptamışlardır. Aynı durum başka çalışmalarda da gösterilmiştir<sup>6-8,26,27</sup>. Strok volümün artmasından kalbin ön yükü, arka yükü ve miyokardiyal kontraktilitenin değişmesi sorumlu tutulmuştur<sup>4,6,19,25-27</sup>. Olgularımızda da aynı değişimlerin gözlenmesinden volüm yüklenmesi ve miyokardiyal kontraktilite değişimleri sorumlu olabilir. Walter<sup>26</sup>, Nienhuis<sup>20</sup> ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise bu değişimlere ek olarak sol ventrikül arka duvar kalınlığında ve sol ventrikül kitlesinde artma saptanmıştır. Bu artımdan demirin miyokardiyal infiltrasyonu sorumlu tutulmuş ve yaşayan hastalarda sonraları progresif dilatasyon geliştiği gözlenmiştir. Olgularımızda da sol ventrikül arka duvar kalınlığının ve sol ventrikül kitlesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olması miyokardiyal demir depolanması lehine yorumlanabilir. Ancak ventriküler genişleme ve hipertrofi volüm yüklenmesi ve kronik anemiye karşı gelişen kompensatuvar mekanizmalar olup miyokardiyal kontraktilitenin bozulduğunu göstermeyebilir.

Engle<sup>28</sup> ve arkadaşlarının yaptığı histopatolojik çalışmada demir depolanması ve miyokardiyal hasar olmasına rağmen geç döneme kadar sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir. Çevresel liflerin kısalma hızı (MVCF), kısalma fraksiyonu (FS), ejeksiyon zamanı (ET) kronik anemiye bağlı hemodinamik değişimlerden etkilenen parametrelerdir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise vücut ölçülerinden bağımsız olup sol ventrikül fonksiyonun iyi bir göstergesidir<sup>17,18</sup>. Olgularımızda ejeksiyon fraksiyonu normaldi. Birçok araştırmacı ejeksiyon fraksiyonunu (EF) istirahatte iken normal bulmuşlardır<sup>4,6,19,21</sup>. Leon<sup>21</sup> ve arkadaşları 100 ve üzerinde kan transfüzyonu alan hastalarda egzersiz esnasında ejeksiyon fraksiyonunu (EF) düşük saptamışlardır. Walter<sup>26</sup> ve arkadaşları ise istirahatte

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

Çalışmamızda kan transfüzyon sıklığı ile ekokardiyografideki anormal bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olması talasemide demir depolanmasının erken yaşlarda başladığını gösteren çalışmaları desteklemektedir.

Sonuçlarımız beta talasemide çocukluk çağında bile klinik bulgu olmadan, bazı sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk olabileceğini ve bunun ekokardiyografiyle saptanmasının oldukça kolay olduğunu göstermiştir. Bu nedenle talasemili hastalarda kardiyak inceleme sık aralıklarla tekrarlanmalı ve mümkünse ekokardiyografi ile desteklenmelidir. Özellikle serum ferritini yüksek, toplam kan transfüzyon sayısı giderek artan hastalarda dikkatli ve yakın izlemin gerekli olduğuna inanıyoruz.

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

#### KAYNAKLAR

1. Nienhuis AW, Wolfe L. The thalassemias: disorders of hemoglobin synthesis. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology in infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders 1987:699-778.
2. Wintrobe MM. Clinical Hematology. (8th ed) Philadelphia: Lea & Febiger, 1981:804.
3. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT. Iron absorption and loading in beta thalassemia intermedia. Lancet 1979;2:819-21.
4. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. Ann NY Acad Sci 1980;344:397-404.
5. Zurlo MG, Stefano PD, Pignatti CB et al. Survival and causes of death in thalassemia major. Lancet 1989 ;1:27-9.
6. Canale C, Terrachini V, Valiebona A. Thalassaemic Cardiomyopathy. Echocardiographic difference between major and intermediate thalassemia at rest and during isometric effort: Yearly follow-up. Clin Cardiol 1988; 11:463-71.
7. Mohan JC, Reddy KS. Thalassaemic cardiopathy:

- Current concepts. Indian J pediatr 1984; 51:333-6.
8. Altay Ç, Gurgey A. Distribution of hemoglobinopathies in Turkey. Turk J Pediatr 1986; 28:219-29.
  9. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface areas (letter). N Eng J Med 1987; 317:1098.
  10. Leatham A. Systolic murmurs. Circulation 1958; 17:601-3.
  11. Culling CFA, Allison RT, Barc WT. Cellular Pathology Technique (4th ed). London: Butter Wort & Co Ltd, 1985: 279.
  12. Behram RE, Vaughan VC. Evaluation of the cardiovascular system. Textbook of Pediatrics (13th ed). Philadelphia: WB Saunders company, 1987: 947-50.
  13. Feigenbaum H. Echocardiographic measurements and normal values In: Feigenbaum H (ed). Echocardiography. Philadelphia: Lea & Febiger 1986:621.
  14. Teichholz LE, Cohen MV, Sonnenblick EH et al. Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. N Engl J Med, 1974; 291:1220-26.
  15. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determinants of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55:613-8.
  16. Sumbüloğlu K. Biyoistatistik. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 1989.
  17. Coultz W, Eubig C, Jerath R et al. Myocardial function during exercise in sickle cell anemia. Pediatr Cardiol 1982; 2:167-71.
  18. Ross J, Mc Cullagh WH. Nature of enhanced performance of the dilated left ventricle in the dog during chronic volume overload. Circ Res 1972; 30:549-56.
  19. Lewis BS, Rachmilewitz EA, Amitai N et al. Left ventricular function in beta-thalassemia and the effect of multiple transfusion. Am Heart J 1978; 96: 636-45.
  20. Kremastinos DT, Toutouzas PK, Vysoulis GP, et al. Iron overload and left ventricular performance in beta thalassemia. Acta Cardiol 1984; 39:29-40.
  21. Leon MB, Borer JS, Bacharach SL, et al. Detection of early cardiac dysfunction in patients with severe beta thalassemia and chronic iron overload. N Eng J Med 1979 ; 301:1143-8.
  22. Freeman AP, Giles RW, Berdoukas VA et al. Early left ventricular dysfunction and chelation therapy in thalassemia major. Ann Int Med 1983; 99:450-4.
  23. Duke M, Abelman WH. The hemodynamic response to chronic anemia. Circulation 1969; 39:503-15.

24. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med* 1976; 60:968-72.
25. Lewis BS, Lewis N, Dagan I et al. Studies of left ventricular function in anemia due to beta-thalassemia. *Isr J Med S* 1982;18:928-34.
26. Walter HL, Nienhuis AW, Wiener M et al. Echocardiographic abnormalities in patients with transfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. *Am J Med* 1978; 64:547-56.
27. Nienhuis AW, Griffith P, Starwczynski H et al. Evaluation of cardiac function in patients with thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1980; 344:384-85.
28. Engle MA, Erlandson M. Late cardiac complication of chronic, severe refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation* 1964; 30: 698-704.

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Ayşe BALAT  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD  
Araştırma ve Uygulama Hastanesi  
44300 MALATYA