

T.C. ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ KESİN RAPORU

Proje Başlığı

**BETA THALASEMİ MAJOR HASTALARINDA
KARDİYOTOKSİSİTENİN ERKEN TANIMLANMASINDA
BRAIN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP) VE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFİNİN ÖNEMİ VE ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Proje Yürütücüsünün İsmi

PROF. DR. ZÜMRÜT UYSAL

Proje Numarası

20070809037HPD

Başlama Tarihi 09.2007

Bitiş Tarihi 06.2008

Rapor Tarihi 11.07.2008

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Ankara

I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve Özetleri

Beta Talasemi Major hastalarında kardiyotoksitenin erken tanımlanmasında Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve doku Doppler ekokardiyografinin önemi ve etkinliklerinin karşılaştırılması

Zümrüt Uysal, Talia İleri, Tayfun Uçar, Semra Atalay, Ercan Tutar

Beta talasemi major tanısı ile izlenmekte olan hastalarda gelişebilecek sağ ve sol ventrikül myokardiyal performans fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile doku Doppler incelemesi ve bu incelemenin “brain natriüretik peptid (BNP)” ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile bu çalışma planlandı. Çalışmaya konvansiyonel ekokardiyografi bulguları normal olan ve ortalama yaşları 14.2 ± 4.1 olan 21 erkek ve 15 kız talasemi major hastasının dahil edildi. Yaş ve cinsiyetleri uyumlu 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak değerlendirildi (18 erkek, 12 kız ve yaş ortalaması 12.5 ± 4.2). Bütün hastalarda doku Doppler incelemesi ile sol ventrikül lateral duvarının, interventriküler septumun ve sağ ventrikül lateral duvarının myokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı. Bütün hastalarda eş zamanlı olarak plazma BNP seviyeleri ölçüldü. Myokardiyal performans indeksleri, diğer ekokardiyografik bulgular ve BNP seviyeleri kontrol grupları ile karşılaştırıldı. Bütün hastaların BNP değerleri normal sınırlarda bulundu ve kontrol grubu ile arasında fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubu konvansiyonel ekokardiyografi bulguları arasında fark gösterilemedi. Sol ventrikül, interventriküler septum ve sağ ventrikülden yapılan MPI hesaplamaları hasta grubunda kontrol grubundan belirgin olarak daha yüksek bulundu (sıra ile $P: 0.01$ ve $P < 0.01$ ve $P < 0.001$). Sonuç olarak çalışmamız beta talasemi major hastalarında kardiyak fonksiyon bozukluğunun erken belirlenmesinde doku Doppler incelemesi ile değerlendirilen MPI'nin etkin bir belirleyici olduğunu göstermiş ve BNP ile arasında korelasyon gösterilememiştir.

Early detection of myocardial dysfunction in children with beta-thalassaemia major using pulsed-tissue Doppler imaging (TDI) and its relation to Brain natriuretic peptide
Zümrüt Uysal, Talia İleri, Tayfun Uçar, Semra Atalay, Ercan Tutar

Aims: To evaluate left and right ventricular myocardial performance using pulsed-tissue Doppler imaging (TDI) and its relation to BNP levels in patients with Beta-Thalassaemia Major (β -TM).
Method: We enrolled 36 thalassaemic patients (21 male, 15 female; mean age: 14.2 ± 4.1 years) with normal left ventricular systolic and diastolic functions with conventional echocardiography and 30 healthy control subjects (18 male, 12 female, and 12.5 ± 4.2). Myocardial performance indexes (MPI) of left ventricular (LV) lateral wall, interventricular septum (IVS) and right ventricular (RV) lateral wall were calculated with TDI. Plasma BNP levels were measured in all patients. MPIs and other echocardiographic parameters of patients with β -TM were compared with control group. **Results:** All the patients' plasma BNP levels were within normal limits. There were no differences between conventional echocardiographic parameters of patients and control group. MPI of LV, IVS, and RV of patients were significantly higher than control group ($p < 0.01$ and $p < 0.01$, and $p < 0.001$, respectively). **Conclusion:** Our study confirms that MPI obtained by TDI seems to be an early sensitive parameter of cardiac dysfunction in β -TM. We concluded that MPI obtained by TDI may be an adjunctive parameter to conventional echocardiography for detecting early myocardial damage.

II. Amaç ve kapsam

Çeşitli ve çok sayıda genetik mutasyon sonucunda beta globin zincir yapısının azalması veya hiç sentezlenememesi ile “beta talasemi major” hastalığı gelişmektedir. Ciddi aneminin görüldüğü ve transfüzyona bağımlı yaşamak zorunda olan Beta Talasemi major hastalarında transfüzyonla aktarılan demir yüküne bağlı olarak çeşitli organlarda (kalp, karaciğer, pankreas, tiroid, paratiroid vb) fonksiyon bozuklukları gelişmekte ve hastaların yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle kardiyak fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliği, hastalarda %60-70 oranında mortalite nedenini oluşturmaktadır. Etkili demir bağlayıcı tedavi sayesinde uzun yıllar kardiyak fonksiyonlar korunabilmekle birlikte, yeterli tedavi almayan hastalarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Hastalarda kardiyak fonksiyon bozukluğunu takiben gelişen kalp yetmezliği sonrasında yaklaşık bir yıl içerisinde mortalite kaçınılmazdır (1-7). Bu hastalarda konvansiyonel

tanı yöntemleri ileri dönemde bulgu verdiğinden kalp yetmezliği gelişmeden önce erken tanıda kullanılabilecek bir belirleyiciye ihtiyaç duyulmaktadır.

Brain natriüretik peptid (BNP) 32 aminoasit içeren bir protein olup miyositlerin kasılmasına yanıt olarak kardiyak ventrikülden salınır. Sol ventrikül diastolik ve sistolik fonksiyon bozukluklarında düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek BNP seviyesi ile kalp yetmezliği ve sistolik fonksiyon arasında bağlantı olduğu belirtilmektedir (8-14) Thalasemi major hastalarında ventriküler fonksiyon bozukluklarında henüz klinik kalp yetmezliği bulguları gelişmeden subklinik dönemde tanı konulması hastalığın prognozunun belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

Myokardiyal performans indeksi (MPI) sistolik ve diastolik fonksiyon bozuklukları aynı anda gösteren önemli bir belirleyicidir. Dilate kardiyomyopati, myokardiyal infarkt, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksistide gelişebilen kalp yetmezliğinde ve prognozu konusunda etkin olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Son yıllarda MPI doku Doppler ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmektedir (15,16).

Bu projede amacımız, klasik yöntemlerle myokardiyal fonksiyon bozukluğu saptanmamış olan Beta Thalasemi Major hastalarında doku Doppler ekokardiyografi ile sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmektir. Aynı zamanda, BNP düzeylerinin ekokardiyografi bulguları ile arasındaki korelasyonun belirlenmesiyle Thalasemi major hastalarında kardiyak fonksiyon bozukluğuna erken tanı konulmasındaki yeri ve önemini değerlendirmek amaç edinilmiştir.

III. Hastalar ve Yöntem

Hastalar

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji bilim dalında izlenen “beta thalasemia major” tanıli hastalar alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 1) Renal fonksiyonun normal olması, 2) Sol kalp fonksiyonlarının normal olması, 3) Doppler eko ile yapılan değerlendirmede normal pulmoner kan basıncının olması, 4) Konjenital veya edinsel kalp veya akciğer hastalığının olmaması. Kardiyak fonksiyonların değerlendirmesi iki transfüzyon arasındaki sürede yapıldı. Aynı zamanda kontrol grubu oluşturması amacı ile yaş ve cinsiyet açısından eşit olacak şekilde 30 sağlıklı çocukta da aynı değerlendirmeler yapıldı. Çalışma öncesi hastalar ve kontrol gruplarının ailesinden onam alındı.

Yöntem

BNP ölçümü:

BNP ölçümü için kan örnekleri, ekokardiyografi ile eş zamanlı olarak EDTA'lı tüpe alınmıştır. Takiben BNP ölçümleri Triage BNP (biosite, San Diego, California, USA) kullanılarak otomatik analizör ile yapılmıştır.

Ekokardiyografi

Konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi (Vivid 7 Pro, GE Medical Systems, Vingmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) bütün hastalara aynı deneyimli pediatrik kardiyolog tarafından yapılmıştır. Konvansiyonel ekokardiyografi "American Society of Echocardiography guidelines" temel alınarak değerlendirilmiştir. Fraksiyonel kısalma (FS) yine "American Society of Echocardiography guidelines" temel alınarak M-mod ile hesaplanmıştır. Sol ventrikül kitlesi (LVM) Devereux formülü kullanılarak ve yaş, cinsiyet, vücut ağırlığının etkisini en aza indirebilmek amacı ile LVM index ise LVM değerinin boya^{2.7} bölünmesi ile elde edilmiştir.

Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile erken diastolik akım hızı (E), peak atrial akım hız (A), E/A oranı, deselarasyon zamanı ve izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) değerlendirilmiştir. Sol ve sağ ventrikül doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmesi hem kontraksiyon hem de relaksasyon sürecinde yapılmıştır. Doku Doppler ile myokardiyal sistolik hız (Sw), myokardiyal erken diastolik hız (Ew), myokardiyal geç diastolik hız(Aw) belirlenmiş ve Ew/Aw oranı hesaplanmıştır. Sol ventrikül lateral duvarının, interbentriküler septumun ve sağ ventrikül lateral duvarının myokardiyal performans indeksi doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Bütün parametreler üç kardiyak siklus sırasında alınan ölçümlerin ortalaması ile hesaplanmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

Bütün sonuçlar "SPSS for Windows 11.5" programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı parametreler yüzde, ortalama ve SDs ile belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda "Student's t test" ve "Mann-Whitney U test" kullanıldı. Klinik bulgular ile laboratuvar sonuçları arasındaki karşılaştırmalar "Pearson's correlation coefficient" ile değerlendirildi.

IV. Analiz ve Bulgular

Çalışmaya Talasemi major tanısı ile izlenmekte olup dahil edilme kriterlerine uyan 21 erkek, 15 kız çocuk dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 14.2 ± 4.1 yıl idi. Bütün hastalar 3-4 hafta ara ile

düzenli olarak eritrosit transfüzyonu almakta olup, demir şelasyonu amacı ile desferoksamin 50 mg/kg/gün subkutan 12 saatlik infüzyonla almaktaydı. Klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1 de özetlenmiştir. Konvansiyonel ekokardiyografi ile bütün hastaların sol ventrikül kısaltmaları (FS \geq 30%) ve E/A oranı (\geq 1-<2) normal bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül fraksiyonel kısalma, transmitral akım hızları, E/A oranı, deselarasyon zamanı (DT) ve izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) açısından fark bulunamadı. Benzer şekilde triküspit akım hızı, E/A oranı, DT ve IVRT hasta ve kontrol gruplarında benzer bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	Hasta grubu (n:36)	Kontrol grubu (n:30)	P
Yaş	14,2 \pm 3,11	12.55 \pm 3.46	NS
Cinsiyet	21:15	17:13	NS
Sistolik kan basıncı (mmHg)	103.33 \pm 11.00	104.73 \pm 7.54	NS
Diastolik kan basıncı (mmHg)	65.37 \pm 8.87	67.10 \pm 8.05	NS
Kalp hızı (/dk)	88.38 \pm 13.45	82.84 \pm 12.05	NS
Hemoglobin (g/dl)	9.3 \pm 0.2		
Ferritin (ng/ml)	3202.76 \pm 2586.63		
BNP (pg/ml)	41.163 \pm 28.50		

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda “konvansiyonel M mod” ve “doku Doppler ekokardiyografi” sonuçları

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Mitral E (cm/s)	110.93±14.61	110.17±15.01	NS
Mitral A (cm/s)	69.60±14.85	71.71±9.84	NS
Mitral E/A	1.64 ± 0.29	1.54 ± 0.11	NS
M- DT (ms)	93.30±24.27	98.78±20.31	NS
M- IVRT (ms)	56.8 ± 12.67	54.1 ± 9.56	NS
LVIDd (mm)	43.26 ± 7.41	39.04 ± 4.40	0.01
LV FS (%)	35.9 ± 5.03	37.4 ± 4.40	NS
LVMİ (g/m ²)	40.29±10.33	28.93±5.91	<0.001
Trikuspid E (cm/s)	114.46±13.71	103.90±14.01	NS
Trikuspid A (cm/s)	67.65±14.10	67.39±8.81	NS
Trikuspid E/A	1.68 ± 0,20	1.55 ± 0.21	NS
TR- IVRT (ms)	44.4 ± 6.21	41.7 ± 5.13	NS
TR –DT (ms)	90.08±20.01	83.29±18.21	NS

E: Erken peak diastolik akım hızı, **A:** Atrial akım hızı, **E/A:** E/A oranı, **M- DT:** mitral deselasyon zamanı, **M- IVRT:** mitral isovolemik relaksasyon zamanı, **LVIDd:** Sol ventrikül internal diastol sonu çapı, **FS:** fraksiyonel kısalma, **LVMİ:** Sol ventrikül kitle indeksi, **TR- IVRT:** tricuspid isovolemik relaksasyon zamanı, **TR –DT:** tricuspid deselasyon zamanı

Mitral anulus, interventriküler septal anulus ve triküs pit kapak lateral anulus Ew, Aw ve Sw değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunamadı.

Hasta ve kontrol gruplarında myokardiyal performans indeksi (MPI) ve doku Doppler incelemeleri açısından belirgin fark olduğu bulundu. Talasemi major hastalarında mitral lateral anulusta IVCT ve ET değerleri kontrol grubundan belirgin olarak düşük ($p<0.05$) saptandı. Talasemi major hastalarında interventriküler septumda IVRT kontrol grubundan yüksek ($P>0.05$) ve ET belirgin olarak düşük ($P>0.01$) bulundu. Triküs pit lateral anulusta ise hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IVCT ($p<0.05$) ve IVRT ($p<0.05$) yüksek ve ET düşük ($p<0.01$) olarak değerlendirildi. Mitral lateral anulusta MPI, IVS, triküs pit lateral anulus ölçümleri Talasemi major hastalarında kontrol grubundan olarak yüksekti (sıra ile: $P: 0.01$, $P<0.01$ ve $P < 0.001$) (Tablo 3)

Tablo 3. Talasemi major ve kontrol grubunda TDI ile değerlendirilen myokardiyal performans indeksi sonuçları

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Mitral lateral anulus			
IVCT (ms)	51.06 ±11.09	47.47±5.99	0.01
IVRT (ms)	52.53±9.10	49.68±8.18	NS
ET (ms)	257.06±21.88	270.24±23.06	<0.05
MPI	0.40 ± 0.06	0.36 ± 0.04	0.01
Interventriküler septum			
IVCT (ms)	48.55±8.27	46.99±6.75	NS
IVRT (ms)	52.63±8.94	48.32±10.22	<0.05
ET (ms)	255.68±21.70	269.95±18.87	<0.01
MPI	0.40 ± 0.05	0.35 ± 0.04	<0.01
Trikuspit lateral anulus			
IVCT (ms)	54.05±9.17	49.82±8.02	<0.05
IVRT (ms)	54.27±8.03	48.40±8.50	0.01
ET (ms)	247.39±25.47	262.92±19.99	<0.01
MPI	0.44 ± 0.06	0.38 ± 0.05	< 0.001

Talasemi major hastalarında LVMI kontrol grubundan yüksek ($P<0.001$) bulundu. Sol ventrikül kitle indeksi MLA, IVS ve TLA'dan yapılan değerlendirmelerde myokardiyal performans indeksi ile korele idi ($r:0.360$ $p:0.004$, $r:0.282$ $p:0.026$, $r:0.412$ $p:0.001$).

Bütün Talasemi major hastalarının BNP değerleri normal sınırlarda bulundu. Hastalar ile kontrol grubu arasında fark bulunamadı. BNP değerleri MLA, IVS ve TLA'dan değerlendirilen myokardiyal performans indeksi arasında korelasyon saptanmadı.

Ferritin değerleri ile konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi bulguları arasında korelasyon saptanmadı.

V. Sonuç ve öneriler

Yapılan çalışma beta talasemi major hastalarında doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen myokardiyal performans indeksleri açısından sol ve sağ ventrikülde belirgin fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda konvansiyonel ekokardiyografi ile

fonksiyon bozukluğu saptanmaması ve bütün hastaların BNP değerlerinin normal sınırlarda olması dikkat çekicidir.

Beta talasemi major hastalarında gelişen kardiyak fonksiyon bozukluğu “thalasemik kardiyomyopati” olarak adlandırılan kompleks bir durumdur. En önemli faktörlerin başında kronik aneminin neden olduğu etki gelir(17-19). Bizim hasta grubumuzda da sol ventrikül boyutu ve sol ventrikül kitlesi kronik aneminin neden olduğu artmış kardiyak outputa bağlı olarak artmıştı. Thalasemik kardiyomyopati gelişimine neden olan en önemli ikinci etken ise uygulanan eritrosit transfüzyonlarına bağlı olarak gelişen demir birikimidir ve en önemli zarar bu etken nedeni ile oluşur. Ancak ne yazık ki, bulgu verdiğinde artık olay geriye dönüşsüzdür ve mortalite kaçınılmazdır (20).

Thalasemik kardiyomyopatinin erken dönemde bulgu vermemesine ek olarak klasik yöntemlerle yapılan kardiyak değerlendirmeler de genelde bu dönemde yol gösterici olamaz. Son yıllarda bu amaçla manyetik rezonans (MRI) yöntemi ile myokardiyal demir miktarı ölçülebilmektedir (21,22). Ancak gelişmekte olan ülkeler için bu teknik hem çok yeni olduğundan yaygın kullanılmamakta hem de pahalı olduğundan tercih edilmemektedir. Buna karşın, ekokardiyografi hem yaygın kullanımı olan hem de fiyat avantajı nedeni ile tercih edilen bir tanı yöntemidir. Yapmış olduğumuz çalışma doku Doppler ekokardiyografinin çocuklarda demir yüküne bağlı gelişen sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde erken dönemde tanı koydurucu özelliğinin olduğu gösterilmiştir. Bu teknik ile kardiyak fonksiyonlar hem genel hem de bölgesel olarak değerlendirilebilmekte hasarlı bölge tespit edilebilmektedir. Çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi ise, semptomatik olmayan talasemi major hastalarında ventriküler fonksiyonları değerlendirmede yetersiz kalmış, kontrol grubu ile fark bulunamamıştır (23,24). Ventrikül fonksiyonlarının genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan MPI, genellikle konvansiyonel Doppler incelemesi ile hesaplanır. Ancak bu hesaplamada en ideal olan farklı kardiyak siklusların ortalamasının alınması olduğundan bu aşamada hesaplamalarda zorluk yaşanmaktadır (25,26).

Barosi ve ark. Yapmış oldukları çalışmada kardiyak demir yükü ile serum demir, transferin ve ferritin konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmadığını göstermişlerdir (27). Fitchett ve ark. İse kardiyak demir yükünün engelde myositlerde olduğunu ve yamasal tarzda birikim olduğunu göstermişlerdir (28). Vogel ve ark ile ve Lattanzi ve ark talasemi major hastalarında yapmış oldukları çalışmalarda bölgesel demir yüküne bağlı bölgesel duvar fonksiyon bozukluğunun geliştiğini ve bu olayın genellikle interventriküler septumda geliştiğini belirtmişlerdir. Ancak bizim yapmış olduğumuz çalışmada sağ ventrikül serbest duvarının, interventriküler septum ve sol ventrikül

ile karşılaştırılığında daha fazla etkilendiği bulunmuştur. Bu farkı açıklayabilecek net bir neden bulunamamakla birlikte, talasemi major hastalarında biraz daha sık gelişebilecek vasküler anormallikler ve tromboembolik olayların pulmoner hipertansiyona yol açabileceği ve bunun sonucunda sağ ventrikülün etkilenebileceği düşünülebilir (29,30). Ancak bizim hasta grubumuzda pulmoner hipertansiyon veya tromboembolik olay geçiren hasta bulunmaması bu görüşü de desteklememektedir.

BNP, kalp yetmezliğinde önemli rol alan bir peptittir. Preloadı azaltarak kan basıncını düşürücü etki gösterme ve venöz kapasiteyi artırmaktadır. Bunun sonucunda gelişen natrüretik etki, genel ekstrasellüler sıvı volümünün azalmasına neden olur. Bu etki, renin–angiotensin–aldosterone aksının baskılanması ile böbreklerden idare edilir. Aynı zamanda santral ve periferik sempatik iletimi azaltarak kalp yetmezliğinin derecesinin azalmasına yardımcı olur (31). Son yıllarda yapılan çalışmalar BNP düzeyi ile kalp yetmezliğini derecesi arasında belirgin bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle BNP düzeyinin izlenmesi, kalp yetmezliğinin neden olduğu morbidite ve mortalite riski konusunda fikir verici olmaktadır (32-34).

Thalasemi major hastalarında atrial natrüretik peptitin (ANP) etkisine yönelik yapılan çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırılığında asemptomatik hastalarda ANP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (35,36). Chrysohoou ve ark ise bu hastalarda BNP, Kremastitos ve ark ise NT-proBNP düzeyleri ile diastolik kalp fonksiyonları arasında korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir (37,38). Bizim hasta grubumuzda konvansiyonel ekokardiyografi bulguları bütün hastalarda normal bulunmasına karşın doku Doppler incelemesinde MPI değerlendirildiğinde genel olarak sağ ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun gösterilmiş olması dikkat çekicidir. BNP ise bizim hasta grubumuzda myokardial fonksiyon bozukluğunun erken saptanmasında yol gösterici olamamıştır. Nikolidakis ve arkadaşlarının daha önce yapmış oldukları çalışmalarda BNP ve MRI ile değerlendirdikleri kardiyak demir yükü arasında belirgin korelasyon göstermelerine karşın daha önce BNP ve ekokardiyografi arasındaki korelasyonu gösteren bir çalışma yapılmamıştır (39). Aessopos ve ark'nın talasemi major hastalarında BNP yanıtının yetersiz olduklarını saptamış olması bizim çalışma sonucumuz ile birleştirildiğinde bu hastalarda BNP'nin kalp yetmezliğinin erken tanısında çok iyi bir belirleyici ajan olamayacağını desteklemektedir (40).

Sonuç olarak, doku Doppler görüntülemesi kardiyak fonksiyon bozukluğu açısından asemptomatik olan talasemi major hastalarında erken tanıda konvansiyonel ekokardiyografiden oldukça duyarlı ve invaziv olmayan bir tetkiktir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma, talasemi major hastalarında doku Doppler görüntülemesi ile sağ ve sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonların değerlendirilmesine yönelik ilk çalışmadır. Aynı zamanda yapmış olduğumuz

çalışma, talasemi major hastalarında BNP'nin myokardiyal fonksiyon bozukluğunun erken belirlenmesinde yol gösterici olmadığını da göstermiştir.

VI. Kaynaklar

1. In: Arcasoy A (ed). *Thalassemia'da Tedavi*. Ankara: Ankara Thalassemia Derneği: 1994
2. Georgios K. Efthimiadis, Helen P. Hassapopoulou, Dimitrios D. Tsikaderis et al. Survival in Thalassaemia Major Patients Prognostic Value of Doppler-Demonstrated Left Ventricular Restrictive Filling Pattern. *Circ J* 2006; 70: 1037-1042.
3. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1980; 344: 397 – 404.
4. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ et al. Thalassemia. *Hematology* 2004:1-34.
5. Borgna-Pignatti C, Rugolatto S, De Stefano P et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and dereroxam,ne. *Haematologica* 1989; 10: 1187-1193.
6. Hahalis G, Alexopoulos D, Dimitrios T et al. Heart failure in thalassemia syndromes: A decade of progress. *Am J Med* 2005; 118 (9): 957-967.
7. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in Medically Treated Patients with Homozygous β -Thalassemia. *N Eng J Med* 1994; 331:574-578.
8. Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young* 2005;15:333-344
9. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, Dicke F, Rabi Y, Martha E. Lyon ME. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clinical Biochemistry* 2006(in pres)
10. Sullivan DR, West MW, Jeremy R. Utility of Brain Natriuretic peptide (BNP) Measurement in cardiovascular disease. *Heart Lung & Circulation* 2005; 14:78-84.
11. Zurlo MG, Stefano P, Borgo-Pignatti C et al (1989) Survival and cases of death in thalassemia major. *Lancet* 2:27-30
12. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB (1998) Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 82:1071-1076
13. Poulsen SH, Jensen SE, Nielsen JC, Moller JE, Egstrup K (2000) Serial changes and

prognostic implications of a Doppler derived index of combined left ventricular systolic and diastolic performance in acute myocardial performance in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 85:19-25

14. Ocal B, Oguz D, Karademir S et al (2002) Cabuk F Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol* 23:522-527
15. Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K, Takada G (2001) Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 88:927-932
16. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K (2002) Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 90:566-569
17. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Tsetsos GA et al (1993) Left ventricular diastolic Doppler characteristics in β -thalassemia major. *Circulation* 88:1127-1135
18. Kremastinos TD, Rentoukas E, Mavrogeni S et al (1993) Left ventricular inflow pattern in β -thalassemia major: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 14:351-357
19. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR et al (2003) Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with β thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart* 89:762-766
20. Lattanzi F, Bellotti P, Picano E et al (1993) Quantitative ultrasonic analysis of myocardium in patients with thalassemia and iron overload. *Circulation* 87:748-754
21. Mavrogeni SI, Gotis ED, Markussis V et al (1998) T2 relaxation time study of iron overload in β -thalassemia. *Magma* 6:7-12
22. Anderson LJ, Holden S, Davis B et al (2001) Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 22:2171-2179
23. Brili SV, Tzounou AI, Castelanos SS et al (1997) The effect of iron overload in the hearts of patients with beta-thalassemia. *Clin Cardiol* 20:541-546
24. Hofibfand AV (2001) Diagnosing myocardial iron overload. *Eur Heart J* 22:2140-2141,
25. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K (2002) Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 90:566-569
26. Rojo EC, Rodrigo JL, Pérez de Isla L et al (2006) Disagreement between tissue Doppler imaging and conventional pulsed wave Doppler in the measurement of myocardial performance index. *Eur J Echocardiogr* 7:356-364

27. Barosi G, Arbustine E, Gavazzi A et al (1989) Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on iron overloaded patients. *Eur J Haematol* 42:382–388
28. Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA et al (1980) Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: a catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Res* 14:719–724
29. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V et al (1998) Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 99:76–79
30. Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H (2006) Pulmonary Hypertension in Thalassemia: Association with Platelet Activation and Hypercoagulable State. *American Journal of Hematology* 81:670–675
31. de Lemoa JA, Mcguire DK, Drazner MH (2003) B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362:316-322
32. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al (2004) Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 350:655–663
33. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2005) Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 91:606–612
34. Richards M, Nicholls MG, Espiner E et al (2006) Christchurch Cardioendocrine Research Group: Australia—New Zealand Heart Failure Group. Comparison of Btype natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 47:52–60
35. Derchi G, Bellone P, Forni GL et al (1992) Cardiac involvement in thalassaemia major: altered atrial natriuretic peptide levels in asymptomatic patients. *Eur Heart J* 13:1368–1372
36. Brili SV, Tzonou AI, Castelanos SS et al (1997) The effect of iron overload in the hearts of patients with beta-thalassemia. *Clin Cardiol* 20:541–546
37. Chrysohoou C, Greenberg M, Pitsavos C et al (2006). Diastolic Function in Young Patients with Beta-Thalassemia Major: An Echocardiographic Study. *Echocardiography* 23:38-44
38. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Kostopoulou AG, Hamodraka ES, Chaidaroglou AS, Kapsali ED (2007) NT-proBNP levels and diastolic dysfunction in β -Thalassaemia major patients. *European Journal of Heart Failure* 9:531–536
39. Nikolidakis S, Flessa C, Nikolaou N et al (2007). Brain natriuretic peptide as marker of myocardial iron load in β -thalassemia. *Int J Cardiol* 118:408-409

40. Aessopos A, Farmakis D, Polonifi A et al (2007). Plasma B-type natriuretic peptide concentration in beta-thalassaemia patients. Eur J Heart Fail 9:537-541

VII. Ekler

a) Mali Bilanço ve Açıklamaları : BNP düzeylerine hastanemiz merkez laboratuvarında bakılmıştır ve sonuçları yukarıda verilmiştir.

b) Makine ve Teçhizatın Konumu ve İlerideki Kullanımına Dair Açıklamalar (Kullanılmamıştır)

c) Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar (varsa Kesim III'de yer almayan analiz ayrıntıları): Başka teknik ayrıntı yoktur

d) Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar):

e) Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler: Henüz yayınlanmamıştır. Yayın için gönderilmiştir.