



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# Talasemi hastalarında demir yükü ile kardiyovasküler fonksiyonların ekokardiyografik indekslerle korelasyon çalışması

The correlation study of cardiovascular functions and iron overload by echocardiographic indices in thalassemia patients

Gamze Akkuş<sup>1</sup>, Oğuz Akkuş<sup>2</sup>, Kamil Nas<sup>1</sup>, Esmeray Acartürk<sup>3</sup>, Emel Gürkan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Kardiyoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

<sup>4</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2020;45(2):639-647*

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate arterial stiffness with echocardiographic and oscillometric (TensioMed arteriography) methods in thalassemia patients.

**Materials and Methods:** We enrolled 44 participants from both gender (24 thalassemia patients, 20 control patients). Hematologic and hemodynamic parameters were recorded. Arterial stiffness was assessed non-invasively by measurement of pulse wave velocity, augmentation index, aortic strain, distensibility and arterial stiffness index by using TensioMed arteriography and echocardiography.

**Results:** Aortic strain and arterial stiffness index were found to be significant between two groups. Pulse wave velocity had borderline significance between thalassemia and control patients. Tissue doppler early (E') and late (A') mitral annular diastolic filling velocities in patients with beta thalassemia were significantly lower than the control group.

**Conclusion:** Tissue doppler echocardiographic evaluation was useful in determining the development of diastolic dysfunction in patients with thalassemia. Arterial stiffness indices, especially aortic strain, arterial stiffness index and pulse wave velocity are a useful and easy methods to predict risk of vascular aging at thalassemia patients.

**Keywords:** Thalassemia, iron overload, arterial stiffness, echocardiographic indices

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada talasemi majör ve intermedia hastalarında arteriyel sertlik parametrelerinin ekokardiyografik ve osilometrik (arteriograf) yöntemlerle incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya her iki cinsiyetten 44 gönüllü katılımcı (24 talasemi hastası, 20 kontrol grubu) alındı. Hastaların hematolojik ve hemodinamik parametreleri kayıt edildi. Arteriyel sertlik göstergesi olarak aortik arttırma göstergesi (aortic AG), nabız dalga hızı (NDH), aortic strain, distensibilite ve aortic sertlik indeksi bakıldı. Nabız dalga hızı ve aortic AG arteriograf ile diğer parametreler ekokardiyografik olarak ölçüldü.

**Bulgular:** Vasküler kompliyans belirleyicisi olarak bakılan parametrelerden aortik strain ve arteriyel sertlik indeksi iki grup arasında anlamlı saptanmıştır. Aort nabız dalga hızı talasemi hasta grubunda sınırda anlamlı saptandı. Doku doppler ölçümlerinden erken (E') ve geç (A'') mitral anüller diyastolik doluş hızları beta talasemi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı.

**Sonuç:** Ekokardiyografik doku doppler değerlendirmesi talasemi hastalarında diyastolik disfonksiyon gelişimini belirlemede yararlı bulunmuştur. Arteriyel sertlik indeksleri, özellikle aortic strain, arteriyel sertlik indeksi ve nabız dalga hızı, talasemi hastalarında demir birikimine bağlı vasküler yaşlanmayı belirlemede başvurulabilecek kolay ve güvenilir ölçümlerdir.

**Anahtar kelimeler:** Talasemi, demir yükü, arteriyel sertlik, ekokardiyografik indeksler

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gamze Akkuş, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: tugrugamze@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 11.03.2020 Kabul tarihi/Accepted: 10.04.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 25.05.2020

## GİRİŞ

Talasemi kronik hemolitik anemi ile karakterize hayat boyu transfüzyon bağımlılığının olduğu sistemik bir hastalıktır<sup>1</sup>. Kronik hemoliz ve transfüzyonlar sonucu tüm vücutta demir birikimi ile seyrederek. Güncel literatürde dünya nüfusunun yaklaşık %1.5 (yaklaşık 90 milyar) kadarı talasemi majör hastasıdır ve Doğu Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere Yunanistan (%10-11), Sardunya (%10.3), Güneydoğu Asya ve Kıbrıs (%14) en sık görüldüğü ülkelerdir<sup>2</sup>. Türkiye de (%4) talaseminin sık görüldüğü ülkelerden olup özellikle Akdeniz bölgesinde görülme yüzdesi %7 lere kadar dayanmaktadır<sup>3</sup>. Talasemiler yapımı azalmış veya hiç yapılamayan globin zincirlerine göre alfa, beta, delta beta vb. gibi isimlendirilir. Klinik bulguların şiddeti de globin zincirinin sentezinin miktarına bağlı olarak değişeceğinden hastalık ayrıca kantitatif olarak talasemi majör ve minör olarak 2 grupta incelenir<sup>4,5</sup>. Klinik seyir çok değişik olmasına rağmen beta talasemi majörlü olgular bebeklikten itibaren periyodik olarak eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç gösterirler<sup>6</sup>. Miyokarda demir birikmesinden dolayı oluşan kalp yetmezliği 10-20 yaş civarında ortaya çıkar. Ölümünün % 70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekompanseasyona bağlıdır<sup>7,8</sup>. Artmış demir yükünün bir diğer etkisi damar endotelinde lipid peroksidasyonu sonucu ateroskleroza başlatması bir diğer etkisi endotel bağımlı nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile oluşur<sup>9</sup>.

Arteriyel sertlik damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Arteriyel sertlik, damar duvarındaki gözesel (hücre) ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir<sup>10,11</sup>. Sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanma arteriyel sertliğin bilinen risk faktörleridir<sup>12,13</sup>. Öte yandan artmış demir yükü; damar endotelinde lipid peroksidasyonu sonucu ateroskleroza başlatması ve endotel bağımlı nitrik oksit sentezinin inhibisyonu da eklenerek arteriyel sertlik gelişimine zemin hazırlar. Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteriyel sertlik, koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir ve hastalarda mortalitenin en önemli belirleyicilerindendir<sup>14,15</sup>. Arteriyel sertlik basınç sensörlerine dayanan yöntemler, lokal değerlendirme yapan radyolojik olarak (manyetik rezonans, ultrasound) ölçümler,

ekokardiyografik olarak ve osilometrik bir yöntem olan arteriograf ile ölçülmektedir<sup>16</sup>. Arteriograf ile ölçüm sayesinde endotel ve vasküler disfonksiyon, aort duvarı sertliği, ortalama arter ve nabız basıncı gibi parametreler daha hassas bir şekilde ölçülmektedir<sup>17</sup>.

Bugüne kadar talasemi hastalarında kardiyovasküler hasarlanmayı ve arteriyel sertlik parametrelerini gösteren çalışmalar genellikle ekokardiyografik ölçümler ya da kardiyak manyetik rezonans imaging (MRI) bulgularına dayandırılarak rapor edilmiştir<sup>18,19</sup>. Biz de bu amaçla bölgemizde sıklıkla görülen talasemi majör ve intermedia hastalarında hemoliz ve transfüzyonlara bağlı oluşan demir yüklenmesinin kardiyovasküler etkilerini ve arteriyel sertlik ölçümünü daha sensitif bir metot olan osilometrik ölçüm ile (arteriograf) değerlendirmeyi planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında 2010- 2011 yılları arasında rutin poliklinik takibinde olan ve çalışma kriterlerine uyan talasemi hastalarının dahil edilmesi planlandı. Sağlıklı erişkin kanında %95-96 Hemoglobin A<sub>1</sub>, %2.5-3.5 Hemoglobin A<sub>2</sub> ve %1 den az Hemoglobin F bulunur. Talasemi hastaların tanısı konulurken otomatik tam kan sayımlarında, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve hemoglobinin (Hb) düşüklüğü ile birlikte normal demir parametreleri varlığında, Hb elektroforezinde artmış HbA<sub>2</sub> (%4-6) ve/veya artmış HbF (%5-20) saptanması ile gerekmektedir<sup>4,5</sup>. Ayrıca tüm hastalardan DNA izolasyonu ile mutasyon analizi yapıldı. Tüm hastaların tanısı tek bir uzman hematoloğa danışılarak konulmuştur. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 10.03.2011 tarihli Etik Kurul kararı (karar no:6) ile onaylanmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastalardan ayrıntılı onam formu alınarak 1964 Helsinki Deklarasyonuna uygun bir şekilde düzenlenmiştir.

Mevcut kriterlere uyan 40 talasemi hastası mevcuttu ancak çalışmaya katılmayı kabul eden 24 talasemi hastası dahil edildi. Çalışma kapsamındaki tüm hastalara koroner arter hastalığı risk değerlendirilmesine yönelik Low-density Lipoprotein (LDL), total kolesterol, C-reaktif protein (CRP), mikroalbumin, Brain Natriüretik Peptid (BNP) çalışıldı. Ekokardiyografik olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarla değerlendirildi. Ayrıca çalışmaya kardiyolojik açıdan sorunları olmayan, yaşları 18 ila 40 arasında değişen (ortalama 29±7) 16 kadın, 4 erkek,

Hb elektroforezi normal olarak saptanan (HbAA) 20 sağlıklı erişkin gönüllü (kontrol grubu) dahil edildi. Kontrol grubundaki kişiler de benzer testlere tabi tutuldu.

Çalışmaya için 40 hasta tarandı ve 16 hasta kalp hastalığı olması (kardiyak muayenesinde ritim bozukluğu, belirgin derecede üfürümü olanlar, başvuru esnasında çekilen 12 derivasyonlu istirahat EKG'lerinde değişiklikleri olanlar), solunum sistemi hastalığı olması (KOA, kronik bronşit, pulmoner emboli) veya kardiyovasküler ilaç kullanım öyküsü (dislipidemi veya Hipertansiyon nedeni) olması nedeniyle dışlandı.

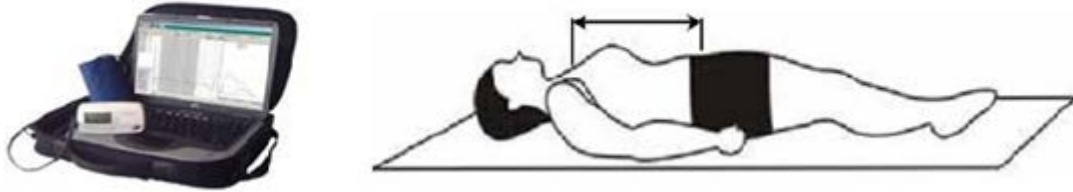
## Prosedür

### Öykü ve fizik muayene

Tüm bireylerin ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı, genel fizik muayenesi yapıldı. Nabız ve arteriyel kan basıncı kaydedildi, boyu, kilosu ölçüldü, on iki kanallı elektrokardiyograf ile kalp şeridi çekildi. Transtorasik

ve doku Doppler ekokardiyografi ile her iki ventrikül boyutları, sistolik ve diyastolik işlevleri, çapları, hacimleri, pulmoner arter basıncı, sol, sağ atriyum boyutları ve hacimleri incelendi. Katılımcıların günlük arteriyel kan basıncının seyri incelenerek, nabız dalga hızı ve artırma göstergesi ölçümleri TensioMed arteriyograf cihazı kullanılarak, tek operatör tarafından yapıldı. Ölçümler, kardiyovasküler değişkenlerdeki günlük değişimler gözönünde bulundurularak sabah saat 9:00 ve öğlen 12:00 arasında ve sırtüstü uzanarak 15 dakikalık istirahatin ardından üçer defa gerçekleştirildi. Brakiyal arterde ölçülen nabız dalgasının iki komponenti - kalpten gelen atım dalgası ile periferdeki yansıma dalgası analiz edildi.

Çalışma kapsamına alınmadan önce rutin olarak yapılmış olan tahlil sonuçları incelendi, en az 12 saat önceden kafein ve alkol alımı durduruldu. Hasta ve sağlıklı bireylerin aortik sertlik değerleri brakiyal arterden TensioMed arteriyograf ile girişimsel olmayan yöntemle ölçüldü. (Şekil 1).



Şekil 1. TensioMed arteriyograf ve ölçüm için hasta pozisyonu

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi, ağırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. Göbek hattı üzerinden geçecek şekilde bel çevresi ve kalçanın en dış noktası alınacak şekilde kalça çevreleri ölçüldü. Cıvalı sfigmomanometre yardımıyla kan basınçları ölçüldü. Nabız sayıları bir dakika boyunca sayılarak kayıt edildi. Hastaların 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları çekildi, bulgular kayıt edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, splenektomi varlığı, transfüzyon sayısı ve sıklığı, son transfüzyon tarihi, kullandığı şelatör ajan; bu ilacı hangi dozda ne sıklıkta, ne kadar süredir kullandığı sorgulandı. Beraberinde hastaların diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk

faktörleri kadın katılımcıların gebe olup olmadığı öğrenildi.

### Laboratuvar incelemeleri

Tüm hastaların kan örnekleri rutin poliklinik kontrolü sırasında planlanarak istendi. Kontrol grubu ise Hb elektroforezi sonucu dahilinde talasemi hastası yada taşıyıcı olmadığı kanıtlandıktan sonra hafta içi sabah vizitlerine çağınarak kan örnekleri alındı. Her iki grupta venöz kan örnekleri 12 saat açlığı takiben oturur pozisyonda antekübital venlerden alındı. Talasemi hastalarına sadece tanı anında yapılan Hb elektroforezi ve rutin kontrollerde yapılan tam kan sayımı (CBC), serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TIBC), transferrin saturasyonu (%), retikülosit (%), Ferritin, kan üre azotu (BUN), açlık

kan glukozu (AKG), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), LDH, Total bilirubin, Direk bilirubin, kalsiyum, fosfor tetkikleri yapıldı. Öte yandan arteryel sertlik için risk faktörü olabilecek (bkz. dışlama kriterleri) hastalıkları tayin etmek amacı ile LDL kolesterol, total kolesterol, CRP, BNP ölçümleri de yapıldı. Anlık spot idrardan mikroalbümin ölçümleri için idrar örnekleri alındı. Tüm incelemeler transfüzyon verilmeden önce yapılmıştır. Benzer tetkikler kontrol grubu içinde gerçekleştirildi.

### Ekokardiyografik inceleme

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik değerlendirilmesi tek bir uzman kardiyolog tarafından ekokardiyografi ünitesinde kan tetkikleri alındığı gün yapıldı. Hastalara Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHZ prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı.

### Arteriyel sertlik ölçümü

Tüm hasta ve kontrol grubunun arteriyel sertlik ölçümü de ekokardiyografi ölçümü yapıldıktan sonra aynı gün aynı uzman kardiyolog tarafından yapıldı. Ölçüm için TensioMed marka arteriyograf model arteriyel sertlik ölçüm cihazı (TensioMed Ltd.Koer str. 2/e-Budapest, Hungary) kullanıldı. Hastalar en az beş dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde, ölçüm için ayrılmış sessiz bir odada dış uyaranlardan uzak duracak şekilde bir sedyeye yatırıldı. Hastaların jugüler çentik ve simfizis pubisi arasındaki mesafe ölçülerek veri cihazın program kısmına kaydedildi. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon anlık olarak tesbit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi(en az 35 mmHg). Ölçüm santral basınç kateteri ile yapılan incelemelerdekine benzer şekilde yapıldı ve subklavian arter, aksiler arter, brakial arter kanül gibi davranıp oluşan sensöre sunulan santral basınç değişiklikleri ve tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarıldı.

Bilgilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilen software ile artırma göstergesi ve nabız dalga hızı değerleri basınç dalgalarıyla birlikte kaydedildi. Hastalara arteriyel sertlik indeksleri olarak nabız dalga hızı (NDH, m/s),

Aortik Arttırma Göstergesi (Aortik AG, %), ve distensibilite parametreleri çalışıldı(şekil 1).

**Aortik AG:** Aortik AG denilince arteryel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt (erken sistol) dalga (P1) ile geriye yansıyan (geç sistol) (P2) amplitüdü arasındaki farkın nabız basıncına (NB) bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran anlaşılmaktadır.

$$\text{Aortik AG (\%)} = (P2 - P1) / \text{NB} \times 100$$

Aortik AG'nin artışı koroner hastalık oluşumu için risk faktörüdür.

**NDH:** Artmış dalga hızı artmış nabız basıncının kuvvetli bir göstergesidir. Nabız dalga hızı sertleşmiş periferik arterlerde elastik arterlere göre daha yüksektir. Sağlıklı insanlarda NDH asendan aortada 4-5 m/sn iken, abdominal aortada 5-6 m/sn ve ilyak-femoral arter düzeyinde 8-9 m/sn'ye ulaşabilir.

### Distansibilite (arteryel gerilebilirlik)

**parametreleri:** Transtorasik ekokardiyografik aort çapı ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik "strain", beta indeksi ve aortik "distensibilite" arteryel sertlik tahmininde önerilmiştir. Distensibilite damar duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Arteryel gerilebilirlik parametrelerinde aortik strainin azalmış olması koroner arter hastalığı içi risk faktörü olarak belirtilmektedir.

### İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\text{ort} \pm \text{SS}$ ) ve medyan  $\pm$  SEM olarak belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile verildi. Klinik ve kardiyovasküler sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kategorik değişkenler içinde Ki-Kare testi kullanıldı.

Nabız dalga hızı, Aortik AG ve brakial kan basıncı, kalp hızı, ağırlık, boy, yaş, açlık kan şekeri, LDL-K, üre, kreatinin, Hb ve Total-K düzeyleri arasındaki ilişkileri bulmak için Pearson univariate analizi kullanıldı. Hemogloblin AS durumunun, yaşın, ağırlığın, ortalama arteriyel kan basıncının (OAB), kalp hızının, hemogloblin ve total kolesterol düzeyinin, NDH ve aortik artırma göstergesinin (Aortik AG) bağımsız belirleyicileri olup olmadığı bulmak için regresyon analizi yapıldı. NDH ve artırma göstergesi arasında bulunan farklar, kan

basıncı ve kalp hızı ile olan ilişkisi covarians analizi kullanarak incelendi. Analizler yapılırken  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan talasemi hastalarının % 50'si (12) erkek, % 50'si (12) kadın ve hastaların yaş ortalaması  $28 \pm 10$  idi. Hasta ve kontrol grupları arasında boy, kilo ve vücut kitle indeksi yönünden anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$ ) Hastaların ortalama hemoglobin değeri  $7,85 \pm 0,82$  ve serum ferritin düzeyi ortalaması ise  $821 \pm 762,8$  ng/ml olarak saptanmıştır. Talasemili hastalarda hb, hct, ortalama eritrosit volümü (OEV) düzeyleri beklenildiği gibi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ( $p < 0,05$ )

Ondokuz hasta ( $n = 19$ , % 79) splenektomili idi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama Fe değeri  $238,0 \pm 60,2$  µg/dl olarak gelmiş olup bu hastaların 11'i (% 45) sadece deferasiroks, 6'sı (% 45) sadece deferopiron, bir hasta (% 4) sadece desferrioksamin tedavisini almaktaydı.

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal analiz sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL kolesterol ve LDL kolesterol hasta grubunda daha düşük saptandı. ( $p < 0,05$ )

Çalışmaya alınan hastalardan bakılan BNP değerleri  $80 \pm 93$  pg/ml, CRP ise  $0,7 \pm 1,3$  mg/L olarak görülmüştür. Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik ve biyokimyasal bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Gruplar arası hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması**

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
Hb (gr/dl)	$7,85 \pm 0,82$	$13,65 \pm 1,48$	$< 0,001^*$
Hct (%)	$23,65 \pm 2,63$	$40,2 \pm 4,26$	$< 0,001^*$
OEV (fl)	$84,2 \pm 4,26$	$86,7 \pm 3,5$	$0,018^*$
BUN (mg/dl)	$11,65 \pm 4,84$	$11,86 \pm 2,36$	$0,841$
Kreatinin (mg/dl)	$0,4 \pm 0,2$	$0,78 \pm 0,22$	$< 0,001^*$
AKŞ (mg/dl)	$88,5 \pm 22,86$	$88,5 \pm 12,9$	$0,539$
Tot-K (mg/dl)	$121,5 \pm 33,1$	$145 \pm 32,9$	$0,019^*$
HDL-K (mg/dl)	$32,85 \pm 10,16$	$50,5 \pm 11,3$	$< 0,001^*$
LDL-K (mg/dl)	$64 \pm 24,5$	$77 \pm 27,5$	$0,029^*$
Trigliserid (mg/dl)	$131 \pm 53,4$	$71 \pm 32$	$< 0,001^*$

Hb = hemoglobin; Hct = hematokrit, OEV = ortalama eritrosit hacmi; BUN = kan üre azotu; AKŞ = açlık kan şekeri; Total-K = total kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein, \* =  $p < 0,05$

**Tablo 2. Gruplar arası ekokardiyografik parametreler**

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
SV DSC (mm)	$47 \pm 5,13$	$45 \pm 3,7$	$0,217$
SV SSC (mm)	$30 \pm 6,23$	$28 \pm 2,1$	$0,144$
Aort(sistol) (mm)	$28 \pm 3,16$	$29 \pm 2,4$	$0,027^*$
Aort(diastol) (mm)	$22,5 \pm 4,19$	$20 \pm 2,68$	$0,721$
SVKİ (g/m <sup>2</sup> )	$105 \pm 50,2$	$84,6 \pm 22$	$0,003^*$
EF (%)	$65 \pm 4$	$68 \pm 4,5$	$0,093$

SV DSC = sol ventrikül diastol sonu çapı; SV SSC = sol ventrikül sistol sonu çapı; SVKİ = sol ventrikül kitle indeksi; EF = ejeksiyon fraksiyonu; \* =  $p < 0,05$

Hasta ve kontrol grubuna ait ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistol ve diastolde sol ventrikül boyutu, diastol sonu aort çapı ölçümlerinde de anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sistol sonu aort çapı, sol ventrikül kitle indeksi gruplar arası anlamlı olarak saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubu arasında ekokardiyografik olarak ölçülen E/A, izovolumik gevşeme süresi, deselerasyon zamanı yönünden farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Ancak talasemi hastalarında E" ve A" değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (Tablo 3).

Grupların nabız dalga hızı ( $p=0,08$ ) sınırda anlamlı saptandı. Aortik AG ( $p=0,101$ ) ölçümünde anlamlı farklılık saptanmadı. Aortik strain hasta grubunda daha düşük bulunmuştur ( $p=0,003$ ).

İki grup arteriyel sertlik indeksi açısından değerlendirildiğinde talasemi hastalarında daha yüksek olarak saptanmıştır. ( $p=0,001$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3. Gruplar arası ekokardiyografik olarak ölçülen doku doppler parametreleri ve arteriyel sertlik belirteçleri**

	Talasemi (n=24)	Kontrol (n=20)	P
E* (m/s)	0,27±0,08	0,36±0,124	0,006*
A** (m/s)	0,202±0,08	0,3±0,102	<0,001*
E/A	2±0,381	2±0,224	0,230
IVRT (ms)	87±17,9	93±8,18	0,264
MK-DT (ms)	180±42,5	163,5±19,5	0,220
Aortic strain (%)	28,4±19,2	46,3±24,8	0,003*
Aortik sertlik indeksi	2,12±1,86	0,94±0,73	<0,001*
Aortik AG (%)	15,85±15,3	9,1±10,5	0,101
NDH aort (m/s)	7,85±2,97	7±0,68	0,081

E\* = doku doppler erken diyastolik pik doluş hızı; A\*\* = doku doppler atriyal sistol pik doluş hızı; IVRT =izovolümik gevşeme zamanı; MK-DT = mitral kapak deselerasyon zamanı, NDH =nabız dalga hızı; Aortik AG = aortik arttırma göstergesi; \* =  $p < 0,05$

## TARTIŞMA

Demir yükü olan talasemili hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu görülmektedir. Özellikle bu hastalarda sekonder demir yüklenmesine bağlı olarak miyokardiyal parankim hasarı aterosklerotik damar hasarlanmaları meydana gelir<sup>20,21</sup>. Beta talasemi majör hastalarında demir yüküne bağlı endotelial disfonksiyon beraberinde damar cidarında kalsifikasyon sonucu arteriyel sertlik olarak adlandırılan mekanik problemleri meydana getirmiş olur<sup>22</sup>. Çalışmamızın her iki grubuna aynı bölgede yaşayan talasemi hastaları ve sağlıklı gönüllüler olarak alyuvarlarındaki hemoglobinin özelliği dışında önemli farkları bulunmayan yaş, cinsiyet, kalp hızı, vücut ağırlığı, boy, kan şekeri, kolesterol, sigara kullanımı yani arteriyel sertliği etkileyen faktörler bakımından birbirine eşdeğer bireyler dahil edildi ancak hastaların muhtemel kronik demir yüklenmesine bağlı arteriyel sertlik indeksi yüksek olarak saptandı. Kronik demir yükünün hücre düzeyinde inflamasyon yapıcı etkisi ile hücre ölümüne yol açması ayrıca demirin damarlarda özellikle internal elastik laminada birikimi sonucu arteriyel kompliyansı azalttığı sonucu düşünüldüğünde çalışmamızda da aşırı demir yükü sonucu aortik kompliyansın düşük ve nabız dalga hızının artmış olması beklenen bir bulgudur. Arteriyel sertliğin vasküler empedansla ilişkili olduğu ve sol ventrikül yükünü yansıttığı biliniyor<sup>23</sup>. 2017 yılında Chamaidi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 talasemi hastasını arteriyel sertlik ve ekokardiyografik bulgular açısından incelemiş olup sağlıklı kontrol

grubu (n=125) ile karşılaştırmıştır. Hastaların arteriyel sertlik ölçümleri aplanasyon tonometrisi ile ölçülmüştür. Sonuç olarak hasta grubunda arteriyel sertlik indeksi yüksek aortik strain düşük olarak saptanmıştır( $p=0.008$ ).

2015 yılında Şahin ve arkadaşları özgeçmişinde kardiyak problemi olmayan 55 talasemi hastasını arteriyel sertlik parametreleri yönünden incelemiş ve yine aynı şekilde sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır<sup>25</sup>. Hasta grubunun arteriyel sertlik indeksi yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da talasemi hastalarında kontrol grubuna göre arteriyel sertlik indeksi yüksek aortik strain düşük olarak saptanmıştır. Özellikle son yıllarda arteriyel elastisite parametrelerinin non-invasiv metotlarla ölçülebiliyor olması günlük pratikte klinisyenler için bir avantaj haline gelmiştir. Artmış arteriyel sertlik indeksi ve azalmış aortik strain vasküler damar yatağında gelişen ateroskleroz için güçlü bir prognostik faktördür<sup>26</sup>. Öyleki son yıllarda yapılan çalışmalarda asemptomatik talasemi hastalarında demir yükünden bağımsız olarak sadece arteriyel sertlik indeksi ve aortik strain ölçümünün tek başına kardiyovasküler riski saptamda yeterli olabileceğini savunan yayınlar mevcuttur<sup>27,28</sup>.

Günümüzde yapılan bir çok çalışmada arteriyel sertliğin bozulmuş nitrik oksit (NO) salınımı sonucu endotelial disfonksiyon neticesinde meydana geldiğini göstermiştir<sup>29</sup>. Aessopos ve arkadaşlarının<sup>11</sup> çalışmasında bizim çalışma sonuçlarımızla benzer olarak talasemi hastalığı genel kabul görmüş kanyarı

göre kalp atışlarında anemiye bağlı hızlanma ile giden bir durumdur<sup>30</sup>. Çalışmamızda talasemi hastalarında istirahat halinde ortalama kalp hızının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Beraberinde nabız basıncı da talasemi hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Artan nabız basıncı sonrası değişen ventrikül-aort ilişkisi koroner akımın sistolik periyod esnasındaki oranını yükselterek miyokard perfüzyonunu bozmaktadır. Nabız basıncındaki bu artış kalp döngüsünün diyastol evresinde gerçekleşen koroner perfüzyonun azalmasına yol açar<sup>31,32</sup>. Artan damar sertliği ile yükselen nabız basıncı arteriyel sertliğin göstergesi olduğu için kardiyovasküler olaylar ve kalp yetersizliği gelişimi ile yakından ilişkilidir<sup>33</sup>.

Talasemi hastalarında yapılan ekokardiyografik çalışmalarda deselerasyon zamanı, izovolumik relaksasyon zamanı ve diyastol sonu aort çapı gibi diyastolik disfonksiyonu gösteren parametreler sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmış. Ve bu durumun uzun süreli transfüzyona bağlı olarak kardiyak demir depozitlerinde mitokondriyal sistemde ve sarkoplazmik retikulumda yapısal değişiklikler oluşturarak diyastolik fonksiyon bozukluğunu oluşturduğunu öne sürmüşlerdir<sup>34,35</sup>. Ayrıca talasemi hastalarında sağlıklı kontrollere göre sol ventrikül kitlesinin arttığı gösterilmiş ve etyopatogeneze de benzer şekilde artmış arteriyel sertliği öne sürmüşlerdir<sup>36</sup>. Bizim çalışmamızda ise talasemi hastalarında diyastolik disfonksiyon göstergeleri kontrol grubu ile benzer olarak saptanmıştır ancak sol ventrikül kitlesi talasemi hastalarında daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı dahil edilen örneklem grubunun azlığıdır. Çalışmamıza toplam 24 talasemi hastası alınmıştır. Çalışmamızda aortik AG istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Vaka sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer kısıtlılığımız çalışmamıza alınan hastaların çoğunluğu genç erişkindir. Arteriyel sertlik yaşla artış gösterir. Yaşlı talasemi hasta sayısının az olması nedeniyle, arteriyel sertliğin yaş üzerine olan etkileri yeteri kadar değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak ateroskleroz, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de ölüm ve morbidite sebepleri arasında önemli yer tutmakta olup, önlenmesi ve yeni erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi için araştırmalar sürmektedir. Klinik belirtileri oluşmadan önce

aterosklerozu belirlemek için kullanılan yöntemlerden birçoğu endotel işlev bozukluğu saptamaya yöneliktir. Yapılan çalışmalarda, talasemi hastalarında ateroskleroz gelişimi açısından vücut demir yükünün öneminden bahsedilmiştir. Ateroskleroz gelişimine arteriyel sertlik artışı eşlik eder. Arteriyel sertlik ilerledikçe nabız dalga hızı (NDH) artar ve hastalarda mortalitenin önemli belirleyicisidir. Çalışmamızda talasemi hastalarında arteriyel sertliğin kontrol grubuna göre artmış olduğunu noninvaziv bir metot olan arteriograf ölçümü ile saptadık. Güncel pratikte kardiyak yönden asemptomatik olsa da talasemi hastalarına arteriyel sertliği saptama amaçlı arteriograf ölçümü yapılmasını erken dönemde aterosklerozun saptanması açısından yararlı olacağını düşünüyoruz.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: EG; Veri toplama: GA, OA; Veri analizi ve yorumlama: GA, EG; Yazı taslağı: GA; İçeriğin eleştirilme: EG; Son onay ve sorumluluk: GA, OA, KN, EA, EG; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: GA; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik onay:** Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 10.03.2011 tarih ve 6/6 kararıyla onay almıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : EG; Data acquisition: GA, OA; Data analysis and interpretation: GA, EG; Drafting manuscript: GA; Critical revision of manuscript: EG; Final approval and accountability: GA, OA, KN, EA, EG; Technical or material support: -; Supervision: GA; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical approval:** This study was approved by the Research Ethics Committee of Çukurova University Faculty of Medicine with the decision of 6/6 dated 10.03.2011.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005;353:1135–46.
2. Galanello, R, Origa, R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.
3. Aydınok Y, Oymak Y, Atabay B, Aydoğan G, Yeşilipek A. A National Registry of Thalassaemia in Turkey: Demographic and disease characteristics of patients, achievements, and challenges in prevention. *Turk J Haematol.* 2018;35:12-8.
4. Piga A, Serra M, Longo F, Forni G, Quarta G, Cappellini MD, Galanello R. Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassaemia patients. *Am J Hematol.* 2011;86:808–10.
5. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol.* 2013;130:64–73.
6. Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V, Tsatra I, Papachristou F et al. Renal dysfunction in patients with  $\beta$ -thalassaemia major receiving iron chelation

- therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta Haematol* 2010;123:148-52.
7. Merchant R, Joshi A, Ahmed J, Krishnan P, Jankharia B. Evaluation of cardiac iron load by cardiac magnetic resonance in thalassemia. *Indian Pediatr*. 2011;48:697-701.
  8. Cusmà Piccione M, Piraino B, Zito C, Khandheria BK, Di Bella G, De Gregorio C et al. Early identification of cardiovascular involvement in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Am J Cardiol*. 2013;112:1246-51.
  9. Claudia R, Mark T, Gregory J. Nitric oxide and arginine dysregulation: A novel pathway to pulmonary hypertension in hemolytic disorders. *Curr Mol Med*. 2008;8:620-32.
  10. Safar, ME, Blacher, J, Jankowski, P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*. 2011;218:263-71.
  11. Aessopos, A, Farmakis, D, Tsironi, M, Diamanti-Kandarakis E, Matzourani M, Fragodimiri C. Endotelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients *Atherosclerosis*. 2007;191:427-32
  12. Cicero A, Rosticci M, Fogacci F, Grandi E, D'Addato S, Borghi C et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med*. 2017;37:38-42
  13. Müller J, Ewert P, Hager A. Increased aortic blood pressure augmentation in patients with congenital heart defects – a cross-sectional study in 1125 patients and 322 controls. *Int J Cardiol*. 2015;184:225-9.
  14. Naqvi, TZ, Lee, MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1025-38.
  15. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol*. 2016;77:1-7.
  16. Vlachopoulos, C, Terentes-Printzios, D, Stefanadis, C. Arterial stiffness and carotid-intima media thickness: together they stand. *Hypertens Res*. 2010;33:291-2.
  17. Nigam A, Mitchell GF, Lambert J, Tardif JC. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary hearth disease. *Am J Cardiol*. 2003;92:395-9.
  18. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010;115:1886-92.
  19. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakkis I et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest*. 2005;127:1523-30.
  20. Stakos DA, Tavridou A, Margaritis D, Tziakas DN, Kotsianidis I, Chalikias GK et al. Oxidised low-density lipoprotein and arterial function in beta-thalassemia major. *Eur J Haematol*. 2009;82:477-83.
  21. Atichartakarn V, Chuncharunee S, Archararit N, Udomsubpayakul U, Lee R, Tunhasirivet A et al. Prevalence and risk factors for pulmonary hypertension in patients with hemoglobin E/ $\beta$ -thalassemia disease. *Eur J Haematol*. 2014;92:346-53.
  22. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89:1187-93.
  23. Morris C.R, Kim HY, Trachtenberg F, Wood J, Quinn CT, Sweeters N et al. Risk factors and mortality associated with an elevated tricuspid regurgitant jet velocity measured by Doppler-echocardiography in thalassemia: a Thalassemia Clinical Research Network report. *Blood*. 2011;118:3794-802.
  24. Chamaidi A, Karagiannis C, Christidi A, Parisis C, Koutrakis K, Xanthopoulos A et al. Favorable pulse wave augmentation indices and left ventricular diastolic profile in  $\beta$ -thalassemia minor. *Angiology*. 2017;68:899-906.
  25. Sahin C, Basaran O, Altun I, Akin F, Topal Y, Topal H et al. Assessment of myocardial performance index and aortic elasticity in patients with beta-thalassemia major. *J Clin Med Res*. 2015;7:795-801.
  26. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107:2864-9.
  27. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.
  28. Regnault V, Thomas F, Safar ME, Osborne-Pellegrin M, Khalil RA, Pannier B et al. Sex difference in cardiovascular risk: role of pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1771-7.
  29. Banjerdpongchai R, Wilairat P, Fucharoen S, Bunyaratvej A.. Morphological alterations and apoptosis of endothelial cells induced by thalassaemic serum in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1997;149-54.
  30. Meloni A, Detterich J, Pepe A, Harmatz P, Coates TD, Wood JC. Pulmonary hypertension in well-transfused thalassemia major patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;54:189-94.
  31. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of  $\beta$ -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation*. 2014;129:338-45.
  32. Chrysant SG. Noninvasive vascular function tests for the future prediction of primary cardiovascular diseases. *Hosp Pract (1995)*. 2020;21:1-6:



33. Hahalis G, Kalogeropoulos A, Terzis G, Tselepis AD, Kourakli A, Mylona P et al. Premature atherosclerosis in non-transfusion dependent beta-thalassemia intermedia. *Cardiology*. 2011;118:159–6.
34. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:27–33.
35. Tantawy AA, Adly AA, Ismail EA, Habeeb NM. Flow cytometric assessment of circulating platelet and erythrocytes microparticles in young thalassemia major patients: relation to pulmonary hypertension and aortic wall stiffness. *Eur J Haematol*. 2013;90:508-18.
36. Atichartakarn V, Chuncharunee S, Archararit N, Udomsubpayakul U, Aryurachai K. Intravascular hemolysis, vascular endothelial cell activation and thrombophilia in splenectomized patients with hemoglobin E/ $\beta$ -thalassemia disease. *Acta Haematol*. 2014;132:100-7.