

Orak Hücreli Anemide Otonom Fonksiyon Testleri

AUTONOMIC FUNCTION TESTS IN SICKLE CELL ANEMIA

Yard.Doç.Dr.Mustafa ŞAN*, Doç.Dr.Mustafa DEMİRTAŞ*,
Yard.Doç.Dr.Fikri BAŞLAMIŞLI**, Prof.Dr.Rikkat KOÇAK

.Prof.Dr.Ahmet BİRAND*.

Çukurova Üniversitesi "Kardiyoloji ABD" Hematoloji BD, ADANA

ÖZET

Orak hücreli anemide, kardiyak otonom nöropatiyi araştırmak amacıyla, 13- 42 yaşları arasında, 34 erkek, 20 kadın hasta incelendi. Hastalara tanı, oraklaşma testinin pozitif bulunması ve hemoglobin elektroforezinde HbSS saptanması ile konuldu. Kardiyak otonomik nöropatideki, parasempatik fonksiyon valsalva manevrası, sempatik fonksiyon ise izometrik el kavrama testi ve postüral hipotansiyona refleks kan basıncı cevabıyla değerlendirildi. Anormal valsalva oranı 47 (%87) ve postüral hipotansiyon 3 (%5.5) hastada bulundu, izometrik el kavrama testi sonrası anormal diyastolik kan basıncı yanıtı ise 45 (%85) hastada gözlemlendi. Sonuçta, kalıtsal, kronik hemolitik bir anemi olan orak hücre anemili hastalarda, kardiyak otonomik nöropati olduğu, bunun da valsalva oranı, postüral hipotansiyon ve izometrik el kavrama testi gibi basit ve girişimsel olmayan metodlarla gösterilebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi, Otonom fonksiyon testleri

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:6-9

Günümüzde, kardiyovasküler refleklere dayalı basit testler kardiyak otonom nöropatiyi incelemede kullanılmaktadır. Bunlardan valsalva manevrası, ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı kardiyak parasempatik fonksiyonu, postüral hipotansiyon ve devamlı izometrik el sıkıma cevap testleri sempatik fonksiyonu belirlemede en fazla tercih edilen tanı yöntemleridir (1). Otonomik nöropati testlerinde bozukluk, genellikle otonomik nöro-

Geliş Tarihi: 8.12.1993

Kabul Tarihi: 7.3.1994

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa ŞAN

Yeni Baraj Man, Şenbayrak apt
Kat:4 D:11 Turgut Özal Bulvarı.
ADANA

fBursa IX. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

SUMMARY

To assess the incidence of autonomic neuropathy in sickle cell anemia (SCA), cardiac autonomic function tests were performed in 54 patients with SCA (34 male and 20 female), aged between 13 and 42 years, who were diagnosed sickling test and hemoglobin electrophoresis. Valsalva maneuver for parasympatic autonomic test and handgrip isometric exercise and postural hypotension tests for sempatic autonomic test were used. Abnormal valsalva test in 47 (87%) and postural hypotension in 3 (5.5%) and abnormal handgrip tests in 45 (85%) patients were found.

As a result, we believe that autonomic function tests, which are noninvasive and simple methods, are frequently abnormal in SCA.

Key Words: Sick cell anemia, Autonomic function tests

Turk J Cardiol 1994, 7:6-9

pati semptomları ile birlikte. Orak hücreli anemili hastalarda otonom fonksiyon bozukluğunun erken geliştiği, bu nedenle kardiyak otonom fonksiyon testlerinin bozulduğu ve bu testlerle erken tanıya gidilebileceği ileri sürülmektedir (2,3). Biz de bu amaçla orak hücreli anemili hastalarda kardiyak otonom nöropati gelişip gelişmediğini invazif olmayan testlerle araştırmayı hedefledik.

MATERYEL VE METOD

Araştırmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Anabiiim Hematoloji bilim dalında orak hücreli anemi tanısı konulan, 13-42 yaşları arasında 34 erkek (ort. 22,8±6), 20 kadın hasta alındı. Hastalara anamnez ve kapsamlı fizik muayenesini takiben, rutin laboratuvar testleri uygulandı. Tüm hastaların hematolo-

jik incelemeleri, hematokrit (Htc), hemoglobin (Hb), mean corpuscular volum (MCV), periferik yayma (PY), Hb elektroforezi, HbA₂, HbF değerleri çalışılarak yapıldı. Biyokimyasal tetkiklerden, kan üre azotu (BUN), kreatinin (K) değerleri tesbit edildi. Aldığı total kan transfüzyonu, hepatomegali (HMG), splenomegali (SMG), safra kesesi taşı (SKT) ve kalbin fizik muayene bulguları **Standard** bir takip formuna kaydedildi. Elektrokardiyogramları (EKG) çekildi. EKG'de PR, QRS, QT süreleri ölçüldü. QTd (düzeltilmiş) süresi hesaplandı. Hastaların telekardiyografileri çekilerek, kalp büyüklüğü değerlendirildi. Otonom fonksiyonları için valsalva manevrası, postür al hipotansiyon ve handgrip testleri uygulandı,

Valsalva oranı: Valsalva manevrasına kalp hızını değerlendirmek amacıyla, hasta sırtüstü yatarak elektrokardiyografi cihazına bağlandı. Daha önce tarafımızdan yapılan cıvalı bir manometreye bağlı ağızlık yardımıyla test gerçekleştirildi. Hastaların sürekli EKG'leri (standart derivasyon II) alınırken 10.saniyeden itibaren manometreye derin nefes almadan 12 saniye süresince 40 mm basıncında ekspiratuvar hava üflemleri sağlandı. 23. saniyeden itibaren üfleme olmaksızın 10 saniye daha EKG kaydı alınmasına devam edildi. 40 saniyelik aradan sonra yeni bir 10 saniyelik son EKG alındı. Zorlu ekspirasyon esnasındaki en kısa R-R mesafesi ile gevşeme safhasındaki en uzun R-R mesafesinin birbirine oranlanmasıyla valsalva oranları tesbit edildi (4). Valsalva oranı 1.21 ve daha fazla olduğunda normal, 1,11 'den 1,20'ye kadar sınırdaki, 1.10 ve daha az bulunduğu ise anormal kabul edildi (4).

Ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı (postür al hipotansiyon): Postür al hipotansiyonu teşhis etmek için, hastalar 30 dakika sırtüstü yatırılarak sağ koldan 14 cm boyutlu lastik manşonlu aneroid sfıgmomanometre ile istirahatteki kan basıncı ve nabız değerleri kaydedildi. Hasta hemen ayağa kaldırılarak 1. ve 3. dakikadaki kan basıncı ve nabız değerleri tekrar ölçüldü. Sistolik kan basıncında 30 mmHg ve daha fazla düşme anormal, 29-11 mmHg arasında düşme sınırdaki, 10 mmHg veya daha az düşme ise normal olarak tanımlandı (2,5).

İzometrik el kavrama egzersiz testi (handgrip,HG): Hastaların maksimal el kavrama kuvvetleri, tarafımızdan yapılmış bir el dinamometresi ile 3 kez ölçüldü. Her el kavramada maksimal kuvvet uygulaması istendi. 3 kez elde edilen maksimal kavramadaki değerlerin aritmetik ortalamasının üçte bir değeri alındı. Bireylere dinamometreye bakarak bunun %30'unda dinamometreyi, dayanma sınırlarının sonuna kadar tutmaları istendi. Bu noktada, hastaların kan basıncı ve nabızdaki artışları yeniden ölçüldü. Diyastolik kan basıncında 16 mmHg veya daha fazla artış normal, 15 ve 11 mmHg arası sınırdaki, 10 mmHg ve daha az yükselme anormal olarak kabul edildi (1,6)

Kontrol grubu: Yaşları 19-60 (ort.42.8±13.7) arasında değişen, 164.8±4.4 (158-170) cm boyunda ve 62.5±8.7 (47-74) kg ağırlığındaki 1 erkek, 10 kadın normal sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun da kan basınçları ölçüldü, nabız vuruları sayıldı, otonom fonksiyon testleri yapıldı.

Bütün sonuçlar Macintosh Classic bilgisayarı ile Microsoft File ve Statview- 512 istatistik programı uygulanarak değerlendirildi. İstatistik analizde, ortalamaların karşılaştırılmasında Student-t (paired) testi, hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ise Khl kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05 ve daha altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamıza OHA (Orak Hücreli Anemi) tanısı konulmuş 34 erkek, 20 kadın alındı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Fizik muayene bulgularının gözden geçirilmesinde, 2-3. dereceden sistolik üfürüm (apeks ve/veya pulmoner odakta) 21 erkek, 11 kadın hastada tesbit edildi (Tablo 1).

OHA'lilerin otonomik parasempatik fonksiyonlarını gösteren valsalva oranı değerleri; 3 hastada normal, 4 hastada sınırdaki, 47 hastada ise anormal bulundu (Tablo 2). OHA'lilerin postür al kan basıncı değişimleri, Tablo 2'de gösterilmiştir. Yapılan incelemede, ayağa kalkmaya kan basıncı cevabının değeri, 40 hastada normal, 11 hastada sınırdaki, 3 hastada anormal olarak tesbit edilmiştir. izometrik el kavrama egzersizi sonuçları da tablo 2'de verilir. Kan basıncının diyastolik artışına göre, 3 hasta normal, 6 hasta sınırdaki ve 45 hasta anormal tesbit edilmiştir. Ayrıca, sistolik kan basıncı cevabı tüm hastalarda anormal bulundu. (Tablo 2).

Tablonun incelenmesinde, OHA'ii hastalarda yüksek oranda sempatik ve parasempatik otonom fonk-

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

| Yaş | 22.37±6.43 | (13-42) |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Cins | 34E 20 K. | (54) |
| Transfüzyon sayısı | 24.60±53.79 | (1-360) |
| Hematokrit (%) | 26.37±4.00 | (17-33) |
| MCV (m ³) | 93.44±10.65 | (68-119) |
| Hemoglobin A ¹ | 3.78±2.87 | (0.7-18.5) |
| Hemoglobin F | 18.74±7.41 | (1.5-35.6) |
| Kan üre azotu (mg/dt) | 13.31 ±4.73 | (7-31) |
| Kreatinin (mg/dl) | 1.02*0.07 | (1-1.4) |
| Üfürüm (Mit. ve Pul.) | 32 | (%59) |
| Hepatomegali | 46 | (%85) |
| Splenomegali | 7 | (%12) |
| Safra taşı | 20 | (%37) |
| Boy (cm) | 163.66±9.08 | (140-180) |
| Ağırlık (kg) | 54.51 ±9.66 | (35-85) |
| Vücut alanı (m ²) | 1.57±0.15 | (1.21-1.92) |

MİT: Mitral odakta. PUL: Pulmoner odakta

Tablo 2. Otonom fonksiyon testi sonuçları

| | Parasempatik Fonk. Testi Valsalva | | Sempatik Fonksiyon Testleri | | | |
|-----------|--------------------------------------|-------|-----------------------------|-------|----------------|-------|
| | Olgu | Yüzde | Olgu | Yüzde | Postürül Hİpo. | |
| | | | | | Olgu | Yüzde |
| Normal | 3 | %5.5 | 3 | %5.5 | 40 | %74 |
| Sınırdaki | 4 | %7.4 | 6 | %11.1 | 11 | %20.3 |
| Anormal | 47 | %87 | 45 | %83.3 | 3 | %5.5 |

siyon bozukluğu olduğu gözlenmektedir. Kontrol grubunun sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, OHA'li hastaların valsalva oranındaki bozukluk ve HG sonuçları belirgin anlamlı görüldü ($p<0.001$). Postürül hipotansiyonların karşılaştırılmasında gruplar arasındaki farklılık anlamlı idi ($p<0.05$).

TARTIŞMA

OHA'li hastalarda kalp bulgularının aneminin derecesi ve süresi ile paralellik gösterdiği, eforla solunum güçlüğü ve çabuk yorulma görüldüğü, birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (7-10). Bu semptomların, kalbin diyastolik fonksiyon bozukluğu (kalbin egzersize olan cevabının yetersizliği) ve anemi nedeniyle olduğu iddia edilmektedir. Fakat nefes darlığının, OHA'de çok sık görülen, kor pulmonale ve akciğer infarktüslerinden olabileceği de ileri sürülmektedir (11-13). Bizim araştırmamızda da, yorgunluk ve egzersiz intoleransı, 54 hastanın 40'ında (%74) saptadığımız bir bulgudur. OHA'de kalp büyümesi ve sistolik üfürümlerin olduğu bilinen bir gerçektir. Shubin ve ark (14), OHA'li hastaların %95'inde kalp büyümesi ve kalp hastalığı teşhis etmişler, mitral odakta %48, pulmoner odakta %19, aorta odağında %14 oranında sistolik üfürüm saptamışlardır. Biz OHA'li hastaların, %85'inde kardiyomegali, %59.2'sinde mitral ve/veya pulmoner odakta sistolik üfürüm, %85'inde hepatomegali bulduk. OHA'de, kalp büyümesinin, kronik anemiye bağlı volüm fazlalığı sebebiyle, sistolik üfürümlerin ise, organik bir kalp kapak hastalığı veya romatizmaya değil de, kalp büyümesi sonucu boşlukların dilatasyonundan dolayı olduğu bildirilmektedir (15).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu bozuk hastalarda valsalva oranı en erken bozulan parametrelerden biridir. OHA'de de otonom fonksiyon bozukluğu olduğu, valsalva manevrasının, ayağa kalkmaya kan basıncı cevabının ve handgrip testinin uygulanmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (3,16). Valsalva oranı ile ilgili verilerimiz, literatürle uyumluluk göstermektedir.

Bilindiği gibi ayağa kalkma esnasında, kanın bacaklarda göllenmesi, kan basıncında düşmeye neden olur. Normal baroreflaks fonksiyonu varlığında, periferik vazokonstriksiyon ve taşikardi ile bu kan basıncı düşmesi hızla düzeltilir. Sempatik sinir sistemi anormalliğinde, bu başarılamaz, postürül hipotansiyon

ortaya çıkar. Postürül hipotansiyon da otonomik nöropatinin bulgularından biridir (3). Araştırmamızda, postürül hipotansiyon, 3 hastada gözlemlendi, 11 hasta ise anormale yakındı. Bu bulgu hastalarımızla kontrol grubu arasında farklılık için istatistik anlamlı olup literatürle uyumludur (15).

HG testinde, normalde kalp hızında artış sonucu, kalp verimi artış görülür, böylece sistemik kan basıncı da yükselir. Periferik vasküler dirençte bir değişim olmaz. Otonomik nöropati olan hastalarda diastolik kan basıncında sadece küçük bir yükselme gözlenir. Sistolik kan basıncındaki artış da daha fazla olmaktadır (normallerde 38 mmHg ve koroner arter hastalığı olanlarda 51 mmHg). Sol ventrikül fonksiyonu bozulduğunda, kan basıncı yükselmesi kardiyak verimin düşmesi sonucu adrenerjik reseptörlerin uyarısı ile sistemik vasküler direnç artış sonucu olabilir (1). Lindsay ve arkadaşları (11), OHA'li hastalarda, istirahatla kalp verimi ve diastol sonu volümünün artmış, kalp kontraktilesinin normal olduğunu, egzersiz sonrası ise, aneminin derecesi ile ilgili olarak, kalp veriminin azaldığını, diastol sonu volümünün düştüğünü bildirmişlerdir. OHA'de, egzersizde kalp verimi artışı yeterli değildir ve diastol sonu volüm azalması diastolik doluş bozukluğu olduğunu göstermektedir (6,11,17). Araştırmamızda, tüm hastalarda sistolik kan basıncı cevabı anormaldi. Diastolik kan basıncı cevabı ise, 45 hastada (%83.3) anormal bulundu. Bu bulgumuz da, Manno (15) ve Leight (17) in bildirmiş olduğu otonomik sempatik fonksiyon bozukluğu ile uyumludur.

Sonuç olarak, kardiyak otonomik nöropatiyi gösteren testlerden, parasempatik fonksiyon için uygulanan valsalva oranı 47 (%87) hastada anormal bulundu. Sempatik otonom fonksiyonu gösteren, postürül hipotansiyon 3 (%5.5) ve HG testinde ise, sistolik kan basıncı cevabı tüm hastalarda, diastolik kan basıncı cevabı ise 45 (%83) hastada yetersiz bulundu. Bu sonuçlar, OHA'li hastalarda- sempatik tutulumun ön planda olmak üzere kardiyak otonomik nöropatinin oldukça sık olduğunu göstermektedir. Orak hücre anemisi olan hastalarda, Invazif girişimler esnasında otonom fonksiyon bozukluğu sebebiyle, aritmi, ani ölüm gibi komplikasyonlar açısından hekimlerin dikkatli olması gerektiği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Tavlı T, Ammar A, Tavlı V. Use of the handgrip maneuver to identify left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in Patients with Coronary Artery Disease. *Med J Ege Univ* 1992; 2:1.
2. Karayaylalı i. Orak hücreli anemide böbrek. Adana; Uzmanlık Tezi, 1989.
3. Kmetzo JJ, Garry DP, John SG. Effect of postural changes and Isometric exercise on Doppler- derived measurements of diastolic function in normal subjects. *Chest* 1991; 100:2, 357-62.
4. Onat M. Orak hücre sendromları ve kan basıncı. Adana: Uzmanlık Tezi, 1985.
5. Alpert BS, Gilman PA, Strong WB et al. Hemodynamic and ECG Responses to exercise in children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 1981; 135:363-6.
6. Alpert BS, Victoria D, William BS. Longitudinal exercise hemodynamics in children with sickle cell anemia. *AJDC* 1984 Nov; 138.
7. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *JACC* 1988; 12:2, 426-40.
8. Mardelle T, Ekra A, Bertrand A. LV function in sickle cell anemia. *Am Heart J* 1986; 112:6. 1356-57.4
9. Collins FS, Eugene PO. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in the sickle hemoglobinopathies. *Am J Med* 1982; 73, 814-21.
10. Durant JR, Cortes FM. Occlusive pulmonary vascular disease. Associated with hemoglobin SC disease. *Am Heart J* 1966; 71:1, 100-6,
11. Lindsay J, Patterson RH. The cardiovascular manifestations of sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1974; 133. 643-51.
12. Stark P, Pfeiffer WR. Intrathoracic manifestations of sickle cell disease. *Radiologe* 1985; 25:33-5.
13. Winsor T, Burch GE. The electrocardiogram and cardiac state in active sickle cell anemia. *Am Heart J* 1944; 685-96.
14. Shubin H, Kaufman R, Shapiro M. Cardiovascular findings in children with sickle cell anemia. *Am J Card* 1960; 875-85.
15. Manno BV, Edward RB, Hamid H. Biventricular function in sickle cell anemia: Radionuclid angiographic and Thallium-201 scintigraphic evaluation. *Am J Card* 1983; 52, 584-7.
16. Balfour IC, Wesley C, Harry D. Cardiac size and function in children with sickle cell anemia. *Am Heart J* 1984; 108, 2:345.
17. Leight L, Snider TH, Clifford. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation* 1954; 10, 653-62.