

Beta Talasemi Majorlu Hastalarda Sağ Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları ve Enalapril

RIGHT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AND ENALAPRIL IN BETA THALASSEMIA MAJOR PATIENTS

Buket KORKMAZ*, Timur MEŞE*

* Uz.Dr., Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

Özet

Amaç: Beta talasemi majörlü olgularda miyokard da demir birikimine bağlı gelişen konjestif kalp yetersizliği en sık ölüm nedeni olarak bildirilmektedir. Ventriküler sistolik disfonksiyon gelişiminden önce ortaya çıkan diyastolik disfonksiyonların saptanabilmesi ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan enalaprilin talasemi majörlü olgularda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi araştırılması amaçlandı.

Metod: Sol ventrikül sistolik kardiyak fonksiyonları açısından fark bulunmayan 48 talasemi majörlü olguda iki grupta enalapril tedavisi öncesi ve sonrası iki boyutlu ekokardiyografi ile sağ ventrikülün diyastolik parametreleri incelendi. Enalapril tedavisi başlanan talasemi majörlü olgularda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarından çalışma başlangıcında yüksek triküspid E-dalga hızı 0.65 ± 0.21 den 60 ± 0.22 e inerken ($p < 0.05$), ve yüksek E/A oranı, 1.92 ± 0.85 'den 1.52 ± 0.45 'e inmiştir ($p < 0.05$). E-dalgası deselerasyon zamanı (E dt) 118 ± 18 msn'den 181 ± 33 msn'e yükselmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç: Enalaprilin beta talasemi majörlü olgularda erken dönemde kullanılması sağ ventrikül diyastolik fonksiyonların korunmasında etkili ve güvenilir bir ilaç olarak gelecek çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği öngörülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Beta talasemi, Ventriküler diyastolik fonksiyon, Enalapril

T Klin Kardiyoloji 2003, 16:412-415

Summary

Objective: In Thalassemia major overloaded iron deposition in myocardium is main contributing factor for morbidity and mortality. The aim of the study is to study the preceding diastolic right ventricular dysfunction and the effect of ACEI in thalassemic patients..

Method: Right ventricular diastolic function study with Doppler indices were used.

Results: Children with Thalassemia major having no left ventricular systolic dysfunction were enrolled in the study. After treatment with enalapril right ventricular basal diastolic indices of higher E-wave velocity and E/A ratios are decreased from 0.65 ± 0.21 to 60 ± 0.22 and from 1.92 ± 0.85 to 1.52 ± 0.45 ($p < 0.05$) respectively. E-wave deceleration time (E dt) increased 118 ± 18 miliseconds to 181 ± 33 miliseconds ($p < 0.05$).

Conclusion: Treatment with enalapril echocardiographically showed significant improvement in right ventricular diastolic function in thalassemic children. Effects at long term prognosis and survival needs further evaluation

Key Words: Thalassemia, Ventricular diastolic function, Enalapril

T Klin J Cardiol 2003, 16:412-415

Talasemi majörlü olgularda kardiyak komplikasyonlar en sık ölüm nedenidir. Tekrarlayan transfüzyonlar, ekstrasvasküler hemoliz ve artmış intestinal demir emilimi sistemik birikime ve miyokard da hasara neden olmaktadır. Miyokarda demir birikimine bağlı gelişen konjestif kalp yetersizliği ortaya çıktıktan kısa bir süre sonra olgular kaybedilmektedir (1-4). Kalp yetersizliği gelişiminde öncü süreç ventrikül diyastolik

disfonksiyonudur (5-7). Erişkin yaş gruplarında kalp yetersizliğine yol açan kardiyomyopatilerde asemptomatik olguların kalp yetersizliğine girişini anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri önlemektedir (7,8). Asemptomatik veya hafif sistolik disfonksiyonu olan talasemi majörlü olgularda profilaktik olarak kullanımının diyastolik fonksiyonların bozulma sürecinde etkisini araştırma gereği doğmuştur. Bu amaçla hastanemizde takip

edilen beta talasemili olgularda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Materyal–Metod

Çalışmaya yaşları 11.1 ± 4.7 yıl olan toplam 48 olgu dahil edilmiştir. Olgulardan rastlantısal olarak seçilen 28'ine enalapril tedavisi başlanmıştır. Tüm olgular düzenli transfüzyon programındadır. Pretransfüzyon ortalama hemoglobin 8.5 g/dl, hastanemizde uygulanan süpertransfüzyon protokolu sonrası ortalama hemoglobin 13 g/dl'dir. Tüm olgular demir şelasyonu için düzenli desferoksamin tedavisi almaktadır.

Semptomatik kalp yetersizliği olmayan ve kardiyak ilaç kullanmayan (New York Heart Association'a göre sınıf 1), ekokardiyografide sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan (FS > %25) olgular çalışma kapsamına alındı. Olguların tümünün elektrokardiyografileri normaldi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları normal persentil değerlerindedi. Serum elektrolitleri, karaciğer ve renal fonksiyon testleri normaldi.

Bazal değerlendirme sonrası ilaç grubuna hastane etik kurulunun onayı ile enalapril 0.3-0.5 mg/kg/gün p.o tek doz 3 ay süreyle verildi (Doz aralığı ülkemizde enalapril preparatlarının sadece tablet formunun bulunması nedeniyle hastane dışı kullanımda uygulanabilir olması için geniştir). Serum elektrolitleri, karaciğer böbrek fonksiyon testleri her ayın ilk haftası kontrol edildi. 3 ay sonra tüm olguların kontrol ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmeler transfüzyondan 1-2 gün sonra yapıldı.

Ekokardiyografik değerlendirme Vingmed CFM 725 ultrasound görüntüleme sistemi ve 5 mHz transdüser kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler tek bir pediatrik kardiyolog tarafından klinik bilinmeden yapıldı. Tüm hastalar sinüs ritminde olup, ölçümler 5 ardışık kardiyak siklusa ayrı ayrı yapılarak ortalama değerleri hesaplandı. Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları sample volümün apikal dört boşluk görüntülemesinde, triküspit kapağın hemen leafletlerin ucundan giren akıma paralel yerleştirilmesiyle değerlendirildi. Elde edilen diyastolik doppler akım eğrisinden değerlendirmeye alınan parametreler; 1: Erken diyastolik maksimum akım hızı (E), 2: Geç diyastolik mak-

simum akım hızı (A), 3: Erken/geç diyastolik maksimum akım hız oranı (E/A), 4: Erken diyastolik akım azalma zamanı (Edt).

İstatistiksel değerlendirmede değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Gruplar kendi içinde karşılaştırılırken paired sample T test ve nonparametrik two-related test yöntemi kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmada independent sample T test ve two independent test yöntemi kullanıldı. $P < 0.05$ olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tüm olgularda enalapril tedavisi iyi tolere edilmiş yan etki görülmemiştir.

Bulgular

Enalapril kullananlarla kullanmayanların bazal doppler ekokardiyografik ölçümlerinde fark yoktur ($p > 0.05$). Enalapril kullananlarla kullanmayanların sağ ventrikül diyastolik parametreleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 1, 2). Enalapril tedavisi alan ve almayan iki grubun üç ay sonraki kontrol ekokardiyografik verileri karşılaştırıldığında ise sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarından E- dalga hızı, E/A oranlarında azalma ve E dalgası deselerasyon zamanında (TV E dt) artış saptanmıştır.

Enalapril tedavisi sonrası sağ ventrikülün sistolik fonksiyonları açısından her iki grup arasında tedavi öncesi ve üç ay sonraki kontrol ekokardiyografik incelemede anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Enalapril tedavisi alan olguların bazal ve üç ay sonraki kontrol doppler ekokardiyografik ölçümleri

Enalapril Tedavisi Alanlar	Bazal	Kontrol	p
TV E (m/sn)	0.65 \pm 0.21	0.60 \pm 0.22	$p > 0.05$
TVA (m/sn)	0.34 \pm 0.12	0.42 \pm 0.10	$p > 0.05$
TV E/A	1.92 \pm 0.85	1.52 \pm 0.45	$P < 0.05$
TV E dt1(msn)	118.21 \pm 70.91	180.60 \pm 33	$P < 0.05$
TV A dt1(msn)	92.02 \pm 61.21	136.67 \pm 23.09	$p > 0.05$

TVE: Triküspit kapak erken diyastolik maksimum akım hızı, TVA: Triküspit kapak geç diyastolik maksimum akım hızı, TVE/A:triküspit kapak erken geç maksimum akım hız oranı. dt: Deselerasyon zamanı, Edt: Erken diyastolik deselerasyon zamanı, Adt: Geç diyastolik deselerasyon zamanı

Tablo 2. Enalapril tedavisi almayan olguların bazal ve üç ay sonraki doppler ekokardiyografik ölçümleri

Enalapril Tedavisi Almayanlar	Bazal	Kontrol	P
TV E (m/sn)	0.68±0.24	0.75±0.25	P>0.05
TVA (m/sn)	0.45±0.14	0.48±0.19	P>0.05
TV E/A	1.53 ±0.45	1.81±0.77	P>0.05
TV E dt(msn)	142±39.13	133.77±46.11	P>0.05
TV A dt(msn)	144.29±70.91	128.68±54.33	P>0.05

TVE: Triküspit kapak erken diyastolik maksimum akım hızı, TVA: Triküspit kapak geç diyastolik maksimum akım hızı, TVE/A:triküspit kapak erken geç maksimum akım hız oranı, dt: Deselerasyon zamanı, Edt: Erken diyastolik deselerasyon zamanı, Adt: Geç diyastolik deselerasyon zamanı

Tartışma

Sağ ventrikül diyastol süreci sağ ventrikül relaksasyonu, kompliyansı ve doluş basıncından etkilenir. Sağ ventrikül erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör atriyum ve ventrikül arasındaki basınç farkıdır. Amiloidoz, glikojen depo hastalıkları, talasemi gibi infiltratif kardiyomiyopati durumlarında triküspid akım örneğinde restriktif fizyolojik özellikler görülmektedir. Restriktif fizyolojinin temeli erken diyastolde akımın ani kesilmesi ve hızlı akıma (E-dalgası) sağ ventrikülün anormal kompliyansıdır. Sağ atriyum ile ventrikül arasındaki basınç farkı erken diyastolde derin bir fark gösterir, bunu sağ ventrikül basıncındaki yükselme izler. Bu hemodinami kısa izovolemik relaksasyon zamanına, yüksek erken diyastolik maksimum akım hızına (E) ve kısa erken diyastolik akım azalma zamanına(dt) neden olur. Atrial hız(A), atrial sistol ile ventrikülün restriktif özelliği nedeniyle baskılanmıştır. Sonuç olarak E/A oranı artmıştır.

ACE inhibitörleri semptomatik olsun olmasın sağ ventrikül disfonksiyonunu iyileştirmede özellikle sağ ventrikül sistolik performansı ve sağ ventrikül "remodeling" süreci ile vurgulanmaktadır. Ventrikül performansı preload ve afterload'ı azaltarak göstermektedir (7,8). Ventrikül çaplarında azalma ile ejeksiyon fraksiyonunda artış olarak yansımaktadır. Çalışmamızda aralarında sistolik kardiyak fonksiyonlar açısından fark bulunmayan

talasemi majörlü olguların enalapril tedavisi öncesi triküspid kapak erken ve geç diyastolik akım hızlarında anlamlı değişiklik saptanmadı. Erken ve geç diyastolik akımlar oranı E/A oranı tedavi sonrasında anlamlı azalma izlendi. E dalgası deselerasyon zamanında ise tedavi sonrasında anlamlı yükselme izlendi. Sağ atrial basıncı artan, sağ ventrikül kompliyansı azalan hastalarda; kısalmış izovolemik relaksasyon zamanı, artmış E pik hızı ve eşlik eden kısalmış deselerasyon zamanı oluşur. Bu durum restriktif patolojilerde erken diyastolde akımın ani kesilmesi ve hızlı akıma sağ ventrikülün anormal kompliyansına bağlı olarak gelişir. Bu talasemili hastalarda sık ve erken saptanan bir bulgu olup kalp yetersizliğinin öncüsüdür. Hahalis ve ark. erişkin yaş grubunda saptadığı gibi triküspit deselerasyon zamanında izlemde saptanan azalma olası kardiyak olayların en iyi belirleyicisidir (9). Diğer etyolojideki kalp yetersizliklerinde bu restriktif patern ileri evredeki sistolik disfonksiyona yani artmış diyastolik basıncı işaret ederken, aksine talasemi olgularında ventrikül sertleşmesine (stiffness) bağlıdır. Çalışmamızda talasemi majörlü olgularda restriktif patolojilerin ön planda olduğu ve ilk bozulan parametrenin erken diyastolik (E dt) deselerasyon zamanı olduğu sonucuna varıldı. Bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan enalapril tedavisiyle bu süreç yavaşlatılabilmektedir. Haralambos ve ark. çalışmaları ile talasemi majörlü hastalarda etkinliği gösterilmiştir (10).

Normalde inspirasyon triküspid akım hızlarını artırırken hız oranlarını veya deselerasyon zamanını etkilemez. Hastalarımızda saptanan bulgular enalapril tedavisi öncesi sağ ventrikül relaksasyonundaki bozukluğu göstermektedir. Bu kronik anemide artan volüm yükü ile birlikte miyokarda olan demir birikiminin sonucu oluşan restriktif patolojidir. Çalışmamızda talasemi majörlü hastalarda kardiyak diyastolik fonksiyonları düzeltmede enalapril tedavisinin, bununla ilgili yapılan diğer çalışmalar kadar etkili olduğu sonucuna varıldı. Talasemi majörlü olgularda sistolik fonksiyonlar bozulmadan diyastolik fonksiyonlar etkilenmektedir. Doppler ekokardiyografi ile bu bozuklukların erken dönemde tespiti ve periyodik izlemelerle yüksek kardiyak hasar riskine sahip

hastaların belirlenmesi, ACEI ile tedavi prognoza katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sprito P, Lupi P, Melevendi C, Vleccio O. Restrictive diyastolic abnormalities identified by doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation* 1990; 82: 88-94.
2. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Tsetsos GA, Rentoukas E, Vretou HP, Toutouzas P. Left ventricular diyastolic doppler characteristic in thalassemia major. *Circulation* 1993; 88: 1127-35.
3. Daugherty AH, Naccarell GV, Gray EL, Hick CH, Goldstein RA. Congestive hearth failure with normal systolic function. *American Journal of Cardiology* 1984; 54: 778-82.
4. Feingenbaum H. Restrictive cardiomyopathy and infiltratif cardiomyopathy. *Echocardiography Philadelphia*. Lea and Febiger 1994; 528-35.
5. Feingenbaum H. Diyastolic function. *Echocardiography Philadelphia*. Lea and Febiger 1994; 151-5.
6. Kılınç Y, Arcatürk E, Kurni M, Antmen B,L. Yılmaz. Echocardiographic findings in thalassemia major. *Acta Pediatrica* 1994; 83:442-3.
7. Henein MY, O'Sullivan CA, Coats AS et al. ACE inhibitors revert abnormal right ventricular filling in patients with restrictive left ventricular disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1187-93.
8. Pitt B. Use of converting enzyme inhibitors in patients in asymptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4):158-61A.
9. George Hahalis, MD, Antonis S et al. Right ventricular diyastolic function in beta-thalassemia major: Echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001; 141: 428-34.
10. Haralambos I, Korvonis MD, Thedora A et al. An angiotensin-converting enzyme inhibitor improves left ventricular systolic and diyastolic function in transfusion- dependent patients with beta-thalassemia major. *Am Heart*. 2001; 141.

Geliş Tarihi: 23.05.2003

Yazışma Adresi: Dr.Timur MEŞE
Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyolojisi Kliniği,
Alsancak, İZMİR
timurmese@ttnet.net.tr