

Talasemili Hastalarda Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Dr. Nazan ÖZBARLAS, Prof. Dr. Arman BİLGİÇ, Dr. Fatma GÜMRÜK, Prof. Dr. Çiğdem ALTAY
Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji ve Pediatrik Hematoloji Bölümü, Ankara

ÖZET

Çalışmamız, hastanemizde izlenmekte olan talasemi majör ve intermedialı hastaların kardiyak değerlendirilmesini yapmak, pulsed Doppler ekokardiyografik inceleme ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olanları belirleyerek kalp tutulumunu erken dönemde saptamak, serum ferritin düzeyi ile kardiyak fonksiyonlar arasında ilişki varlığını araştırmak ve talasemi majör ile intermedialıları kardiyak yönden karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Talasemi intermedialı 15 hasta (5-23 yaş) ve hipertransfüzyon programı uygulanmakta olan talasemi majörlü 50 hasta (1-21 yaş) ile kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsteki 65 sağlıklı çocuk incelenmiş, hastaların hematolojik verileri (transfüzyon tedavisine başlama yaşı, toplam transfüzyon sayısı, ferritin düzeyi) izlem kartlarından öğrenilmiştir.

Talasemili 65 hastanın 36'sının kardiyak değerlendirmesi, transfüzyon öncesi 2. saatte ve sonrası 4. saatte olmak üzere 2 kez, diğer hastaların ise transfüzyon öncesi veya sonrası bir kez yapılmıştır. Elektrokardiyografik ve telekardiyografik değerlendirmeden sonra, M-mode ekokardiyografik inceleme ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları, pulsed Doppler ekokardiyografik inceleme ile sol ventrikül diyastolik doluşuna ait akım örnekleri kaydedilmiştir.

Transfüzyon öncesi ve sonrası ekokardiyografik ölçümler anlamlı farklılık göstermemektedir. Talasemi majör ve intermedialı hastaların ekokardiyografik ölçümleri kontrol grupla karşılaştırıldığında sistolik disfonksiyon olmaksızın sol ventrikül diyastolik doluş örneğinin restriktif özellik gösterdiği, pik erken diyastolik akım velositesinin (E) arttığı, pik geç (atriyal) diyastolik akım velositesinin (A) azaldığı, bu iki velosite oranının (E/A) yükseldiği saptanmıştır ($p<0.05$). Talasemi majörlü ve intermedialı hastaların sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile ilgili ölçümler istatistiksel olarak belirgin bir farklılık göstermemektedir. Ferritin düzeyleri 2000 ng/ml'nin altında ve üzerinde olan hastaların sol ventrikül diyastolik doluşu ile ilgili ölçümleri arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptanmış, ferritin düzeyi 2000 ng/ml'nin üzerinde olanların restriktif bozukluğunun daha belirgin olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda talasemi intermedialı 15 hastanın 6'sında (% 40), talasemi majörlü 50 hastanın 16'sında (% 32) sistolik disfonksiyon gelişmeden, diyastolik doluşun restriktif özellikte bozulduğu "pulsed Doppler" ekokardiyografik inceleme ile gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, ekokardiyografi, diyastolik fonksiyon

Son yıllarda, birçok kalp hastalığında kardiyak belirtilerden sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun sorumlu olabileceği öne sürülmekte, sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmeden önceki dönemde, diyastolik performansın etkilendiği belirtilmektedir (1). Ayrıca kalbi tutabilen bazı sistemik hastalıklarda sistolik disfonksiyon geliştikten ve kardiyak belirtiler ortaya çıktıktan sonra prognozun iyi olmadığı bilinmektedir (2,3). Önceleri M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile indirekt bulgular yardımıyla diyastolik fonksiyonel durum belirlenmekte (4,5,6), ya da radyonüklid anjiyografi kullanılmakta (7) iken günümüzde Doppler ekokardiyografi diğer yöntemlerin yerini almıştır (1,8,9).

Kalp tutulumuna neden olan sistemik hastalıklardan biri talasemi sendromları olup, kalp tutulumunun derecesi hastalığın prognozu belirlemekte, çoğunlukla ölüm nedeni kalp yetmezliği olmaktadır (2,10). Çalışmamızın amacı; hastanemizde Pediatrik Hematoloji Bölümünde izlenmekte olan talasemi majörlü ve intermedialı hastaların kardiyak değerlendirmesini yaparak pulsed Doppler ekokardiyografik inceleme ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olanları erken dönemde saptamak, serum ferritin düzeyi ile kardiyak fonksiyonlar arasında ilişki varlığını araştırmak ve talasemi majörlü hastalarla intermedialıları kardiyak yönden karşılaştırmaktır.

Alındığı tarih: 8 Eylül 1992

Yazışma adresi: Prof. Dr. Arman Bilgiç, Hacettepe Çocuk Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Bölümü, Ankara

MATERYEL ve METOD

Hastaların Seçimi

Hacettepe Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bölümünde izlenmekte olan 15 talasemi intermedialı ve hipertransfüzyon programı uygulanan 50 talasemi majörlü toplam 65 hasta incelenmiştir. Talasemi majörlü hastaların 17'si kız, 33'ü erkek olup, yaşları 1-21 yıl (ortalama 10.6 ± 0.6 yıl) arasında değişmekte, talasemi intermedialı hastaların 7'si kız, 8'i erkek olup, yaşları 5-23 yıl (ortalama 11.4 ± 5.4 yıl) arasında değişmektedir. Kontrol grubu olarak, aynı yaş ve cinste olan, klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak kardiyovasküler sistem hastalığına ait bulguları olmayan sağlıklı 65 çocuk seçilmiştir.

Hematolojik değerlendirme

Hastaların Pediatrik Hematoloji Bölümündeki izlem kartlarından, transfüzyon tedavisine başlanan yaş, toplam transfüzyon sayısı, ferritin düzeyi, splenektomi yapıp yapılmadığı ve kullanmakta olduğu ilaçlar öğrenilmiştir. Talasemi majörlü hastalara 3-6 haftada bir hemoglobinin düzeylerini 10.0-12.0 gr/dl'nin üzerinde devam ettirecek şekilde eritrosit süpsansiyonu transfüzyonu yapılmaktadır. Talasemi majörlü hastaların tümüne ve transfüzyon yapılan talasemi intermedialı hastalara deforaksamin tedavisi verilmekte, 35-45 mg/kg/gün deforaksamini haftada 3-5 gün 10-12'şer saat süreyle, subkütan pompa yolu ile uygulanmaktadır. Deforaksamin kullanan hastalar 200 mg/gün C vitamini, tüm hastalar 5 mg/gün Folbiol oral yolla kullanmaktadırlar.

Kardiyak değerlendirme

Hastaların efor kapasitesi NYHA (New York Heart Association) sınıflamasına göre derecelendirilmiştir (11). Fizik incelemeden sonra elektrokardiyografik bulgular değerlendirilmiş, telekardiyogramda kardiyotorasik oran ölçülmüştür. Hastalarımızın klinik değerlendirmeleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Talasemi majör ve intermedialı hastaların kardiyak değerlendirmesi

	Talasemi majör		Talasemi intermedia	
	Sayı	%	Sayı	%
Efor kapasiteleri				
Klas I	32	64	13	87
Klas II	17	34	1	7
Klas III	1	2	1	7
EKG bulguları				
Normal	38	76	13	87
Sol vent. hipertrofisi	6	12	2	13
Sağ vent. kondüksiyon gecikmesi	4	8	--	--
Disritmi	2	4	--	--
Üfürüm				
Yok	22	44	8	53
1° - 2° / 6°	28	56	7	47
Kardiyomegali *				
< 0.50	36	72	11	73
0.50-0.60	12	24	3	20
> 0.60	2	4	1	7

* Telekardiyogramdaki kardiyotorasik orana göre belirlenmiştir.

Ekokardiyografik çalışma

M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi çalışmaları, Toshiba SSH-160A ekokardiyograf ve 3.75, 5 ve 2.5 mHz transduser kullanılarak uygulanmıştır. Ekokardiyografik inceleme sırasında eş zamanlı EKG ve fonokardiyogram kayıtları alınmış, tüm ölçümler en az 3 kardiyak sıklıta ayrı ayrı yapılarak ortalama değerleri hesaplanmıştır.

M-mode ekokardiyografik inceleme ile SVDSÇ (sol ventrikül diyastol sonu çapı) ve SVSSÇ (sol ventrikül sistol sonu çapı) ölçülmüş, EF (ejeksiyon fraksiyonu) ve KF (kısalma fraksiyonu) alet tarafından hesaplanarak kaydedilmiştir.

Pulsed Doppler ekokardiyografik çalışma, apikal dört-boşluk pozisyonunda "sample volum" akıma paralel olacak şekilde mitral kapağa yerleştirilerek uygulanmıştır. Elde edilen diyastolik mitral akım örneğinde şu ölçümler yapılmıştır.

- pik erken diyastolik akım velositesi (E)
- pik geç diyastolik akım velositesi (A)
- erken diyastolik akım velositesinin azalma eğimi (EF eğimi)
- erken diyastolik akım velositesinin azalma süresi (dT)
- izovolumik relaksasyon zamanı (A2D)
- erken ve geç diyastolik akım velositesinin oranı (E/A)

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için t-testi ve Pearson's korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların hematolojik bulguları şu şekildedir. Talasemi majörlü hastalara 3 ay-8 yaş arasında (ort. 15.5 ± 2 ay) transfüzyon tedavisi başlanmış, 34 hastaya (% 68) splenektomi uygulanmıştır. Talasemi majörlü hastalarda toplam transfüzyon sayısı 8-250 ünite (ort. 105 ± 7 Ü) dir. Talasemi intermedialı 15 hastanın altısına hiç transfüzyon yapılmamış, diğer 9 hasta ise değişen aralıklarla 3-240 (ort. 49.6) ünite transfüzyon ihtiyacı göstermiş, bu hastalarda transfüzyon tedavisine 4 ay-8 yaş (ort. 30.8 ± 8.6 ay) arasında başlanmış, beşine (% 33) splenektomi uygulanmıştır. Ferritin düzeyleri talasemi majörlü hastalarda 658-11370 ng/ml (ort. 3675 ± 300), talasemi intermedialı hastalarda 120-905 ng/ml (ortalama 314.2) arasında değişmektedir. Hastaların kardiyak değerlendirmeleri sırasındaki hemoglobin değerleri transfüzyondan önce 4.5-9.8 gr/dl (ort. 7.32), sonra 7.8-12.1 gr/dl (ort. 11.2) arasında değişmektedir.

Talasemi majörlü 36 hastanın ekokardiyografik ölçümleri transfüzyondan 2 saat önce ve sonra 4. saatte iki kez yapılmış, sistolik ve diyastolik fonksiyon-

Tablo 2. Talasemi majörlü ve intermedialı hastaların ve kontrol gruplarının M-mode ekokardiyografi bulguları

Ölçümler	Talasemi majör	Kontrol	p1 *	Talasemi intermedia	Kontrol	p2 *	p3 *
SVDSC (mm)	43.4±7.3	38.4±4.7	< 0.05	46.0±8.5	39.6±7.0	< 0.05	> 0.05
SVSSÇ (mm)	27.1±5.1	22.6±2.7	< 0.05	28.8±5.9	24.1±3.7	< 0.05	> 0.05
EF (%)	67.7±5.2	71.9±4.2	< 0.05	67.8±5.8	70.9±4.4	> 0.05	> 0.05
KF (%)	37.3±4.6	40.3±4.4	< 0.05	37.7±4.3	39.7±4.5	> 0.05	> 0.05

SVDSC: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısalma fraksiyonu, P*: Student's t testi ile belirlenen farklılık. (P1: talasemi majör ve kontrol grup, P2: talasemi intermedia ve kontrol grup, P3: talasemi majör ve intermedialı hastaların ölçümlerinin karşılaştırılması).

Tablo 3. Talasemi majörlü ve intermedialı hastaların ve kontrol gruplarının Doppler ekokardiyografi bulguları

Ölçümler	Talasemi majör	Kontrol	p1*	Talasemi intermedia	Kontrol	p2 *	p3 *
E (m/sn)	0.97±0.14	0.76±0.08	< 0.01	0.94±0.10	0.76±0.08	< 0.05	> 0.05
A (m/snY)	0.30±0.11	0.40±0.10	< 0.01	0.31±0.08	0.40±0.10	< 0.05	> 0.05
A ₂ D (msn)	42.4±10.2	47.5±3.8	< 0.01	39.2±6.2	47.5±3.8	< 0.05	> 0.05
EF eğimi (m/sn)	9.11±1.68	6.64±0.94	< 0.01	8.9±2.1	6.6±0.9	< 0.05	> 0.05
E/A	3.23±0.38	1.90±0.18	< 0.01	3.03±0.31	1.90±0.20	< 0.05	> 0.05
dT (msn)	95.14±21.58	115.36±20.34	< 0.01	93.6±23.6	115.4±20.4	< 0.05	> 0.05

E: pik erken diyastolik akım hızı, A: pik geç diyastolik akım hızı, A₂D: izovolumik relaksasyon zamanı, EF eğimi: pik erken diyastolik akım hızı azalma hızı, E/A: pik erken ve geç diyastolik hızların oranı, dT: pik erken diyastolik akım hızının azalma süresi, P*: Student's t testi ile belirlenen farklılık. (P1: talasemi majör ve kontrol grup, P2: talasemi intermedia ve kontrol grup, P3: talasemi majör ve intermedialı hastaların ölçümlerinin karşılaştırılması).

lar ile ilgili bulgular karşılaştırılmış, sol ventrikül sistolik fonksiyon ölçümlerinin farklılık göstermediği, diyastolik ölçümler arasında sadece EF eğiminin transfüzyon öncesinde daha yüksek olduğu (p<0.05) saptanmıştır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve diyastolik ölçümleri arasında E, A, dT, A₂D değerleri transfüzyon öncesi ve sonrasında belirgin farklılık göstermediği için istatistiksel değerlendirmeler sadece transfüzyon sonrası ölçümlere göre yapılmıştır.

Tablo 2'de talasemi majörlü ve intermedialı hastaların ve kontrol gruplarının sol ventrikül ve sistolik fonksiyon ölçümleri görülmektedir. Talasemi majörlü hastalarda kontrollere göre SVDSC ve SVSSÇ daha büyük, EF ve KF düşük bulunmuştur (p<0.05). Bu farklılık istatistiksel olarak belirgin olmakla birlikte, hastaların bu ölçümleri normal sınırlar arasındadır. Talasemi intermedialı hastalarda SVDSC ve

SVSSÇ daha büyük (p<0.05) olmakla birlikte EF ve KF değerleri kontrollere göre belirgin farklılık göstermemektedir. Talasemi majör ve intermedialı hastaların ölçümleri karşılaştırıldığında (P3) farklılık olmadığı görülmüştür.

Tablo 3'de talasemi majörlü ve intermedialı hastaların ve kontrol gruplarının sol ventrikül diyastolik doluşunu gösteren Doppler ekokardiyografi bulguları görülmektedir. Her iki hasta grubunda da sol ventrikül diyastolik doluş örnekleri kontrollere göre belirgin farklılık göstermektedir. Pik erken diyastolik akım hızının ve erken diyastolik akım hızının azalma hızının arttığı, pik geç (atriyal) diyastolik akım hızının azaldığı, izovolumik relaksasyon süresinin ve erken diyastolik akım hızının azalma süresinin kısalması, erken ve geç pik diyastolik akım hızı oranının arttığı saptanmıştır.

Tablo 4. Talasemi majörlü hastalar grubunda, ferritin düzeyi 2000 ng/ml'nin altında ve üzerinde olan hastaların sol ventrikül diyastolik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Ferritin düzeyi (ng/ml)		p*
	2000 Ø (n=25)	2000 ≠ (n=25)	
E (m/sn)	0.97±0.12	0.96±0.14	> 0.05
A (m/sn)	0.33±0.09	0.27±0.11	< 0.05
EF eğimi (m/sn ²)	8.9±1.7	9.13±1.8	> 0.05
E/A	2.93±0.30	3.55±0.3	< 0.05
dT (msn)	96±22	93±21	> 0.05

E: zirve erken diyastolik akım velositesi, A: zirve geç diyastolik akım velositesi, EF eğimi: erken diyastolik akım velositesinin azalma hızı, E/A: zirve erken ve geç diyastolik akım velositesinin oranı, dT: erken diyastolik akım velositesinin azalma süresi.

Hastalar ferritin düzeyine göre iki gruba ayrılmış (2000 ng/ml'nin üzeri ve altı) ve bu iki grubun diyastolik doluş ölçümlerinin arasındaki farklılık araştırılmış, ferritin düzeyi 2000 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların geç diyastolik akım velosite değerlerinin daha düşük (p<0.05), E/A oranının daha yüksek (p<0.05) olduğu bulunmuştur (Tablo 4).

TARTIŞMA

Talasemi majör hastalığının doğal gidişinde ikinci dekatta gelişen kalp yetmezliği, ölüm nedenlerinin başında gelmektedir⁽¹²⁾. Kalp tutulumunun nedenleri hem şiddetli kronik anemi, hem de demirin intestinal absorpsiyonunun artması ve kan transfüzyonlarına bağlı gelişen ilerleyici miyokardiyal demir depolanmasıdır⁽¹²⁾.

Günümüzde hipertransfüzyon tedavisi ile kronik anemi ortadan kaldırılmakta, şelasyon tedavisi ile de vücuttaki demir yükü azaltılmaya çalışılmaktadır. Hastanemizde de uygulanmakta olan bu tedavi yöntemleri sonucunda talasemili hastalar daha büyük yaşlara ulaşabilmekte ve hastalığın geç komplikasyonları ile daha çok karşılaşabilmektedir. En büyük hastamız 23 yaşında bir kız hastadır. Kalp tutulumunun klinik belirtileri ortaya çıktıktan sonra talasemili hastaların ortalama 1 yıl daha yaşayabildikleri, ilerleyici kalp yetmezliği ile kaybedildikleri bilinmektedir⁽²⁾. Bu yüzden klinik belirtiler oluşmadan kalp tutulumunun erken dönemde saptanması tedavi yaklaşımı yönünden yararlı olacaktır. Efor kısıtlığının sadece kardiyak disfonksiyonuna bağlanmaması ge-

rekmekte, halsizlik, çabuk yorulma gibi bazı semptomların anemiden kaynaklanabileceği gözönüne alınmalıdır.

Talasemi majörlü hastalarımızın EF ve KF değerleri kontrol gruba göre düşük (p<0.05) bulunmakla birlikte normal sınırlar içerisinde (Tablo 2). Ölçümler ayrı ayrı değerlendirildiğinde hastalarımızdan hiçbirinde EF'nun % 50'nin altında olmadığı görülmüştür. Bu sonuç, hastalarımızda henüz sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun gelişmediğini göstermektedir. Sol ventrikül diyastol sonu çapı hasta grupta, kontrollere göre daha büyük ölçülmüş (p<0.05), bu bulgunun, kronik anemiye bağlı bir kompanzasyon sonucu geliştiği düşünülmüştür. Talasemi intermedialı hastalarda da sol ventrikül EF ve KF değerleri kontrollere göre farklılık göstermezken (Tablo 2) sol ventrikül diyastol sonu çapının hasta grupta daha büyük oluşu (p<0.05) aynı şekilde açıklanabilir.

Talasemi majörlü hastalarımızın hepsinin hipertransfüzyon programında olmalarına rağmen, yerleşim yerinin uzaklığı ve ulaşım gibi sorunlar nedeniyle kan transfüzyon araklıkları istenen şekilde olmamakta, genellikle hemoglobün değerleri 10 gr/dl'nin çok altına (4.5-9.8 gr/dl) düştükten sonra transfüzyon için başvurmaktadırlar. Bu yüzden, hastalarımızda artmış demir yükünün yanında, kronik anemi de kardiyak fonksiyonları etkilemektedir.

Talasemi majör ve intermedialı hastalarımızda diyastolik doluş ölçümleri kontrol gruptan farklı olup (p<0.05) restriktif özellik göstermektedir (Tablo 3). Spirito ve ark., Doppler ekokardiyografik çalışmalarında, kardiyak yakınması ve sistolik disfonksiyonu olmayan 32 talasemi majörlü hastanın % 50'sinde restriktif özellikte diyastolik doluş örneği saptamışlardır (10). Çalışmamızda talasemi majörlü 50 hastanın 16'sı (% 32), talasemi intermedialı 15 hastanın 6'sı (% 40) belirgin diyastolik disfonksiyon göstermektedir.

Talasemi majörlü ve intermedialı hastalarımızın sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve diyastolik doluş ile ilgili Doppler ölçümlerini karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 2 ve 3). Talasemi intermedia, daha iyi klinik gidişe sahip, sık transfüzyon gereksinimi bulunmayan hasta grubu

olduğu için bu sonuç şaşırtıcıdır. Hatta, belirgin diyastolik disfonksiyon gösteren 3 hastamız hiç transfüzyon almamış hastalardır. Sonuçlar değerlendirildiğinde talasemili hastalarımızda kardiyak disfonksiyondan, vücudun artmış demir yükü ile birlikte kronik aneminin de sorumlu olduğu görüşü desteklenmektedir (2,10). Ferritin düzeyinin belli bir yükseklikten sonra kardiyak fonksiyonları etkileyebileceği düşünülerek, ferritin düzeyi 2000 ng/ml'nin altında ve üzerinde olan hastalarımızın Doppler ekokardiyografik bulguları karşılaştırılmıştır (Tablo 4).

Ferritin düzeyi 2000 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda erken diyastolik akım velositesi değişmiş, geç (atriyal) diyastolik akım velositesinin düşük olduğu ($p<0.05$) gösterilmiş, böylelikle E/A oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Şelasyon tedavisinin kardiyak tutulumu önlemedeki etkisi tartışmalıdır (3,10,13). Freeman ve ark. radyonüklid anjiyografi ile yaptıkları çalışmada, yoğun şelasyon tedavisi sonucu ventrikül fonksiyonlarının korunduğu ya da düzeldiğini göstermişler, geniş miyokardiyal zedelenme önceki dönemde miyokard disfonksiyonunun reversibl olduğunu öne sürmüşlerdir (3).

Ventrikül fonksiyon bozukluğunun yoğun şelasyon tedavisi ile geri dönebilir olması, klinik belirtiler oluşmadan önce kardiyak tutulumun belirlenmesinin önemini artırmaktadır. Sistolik disfonksiyon gelişmeden, diyastolik doluşun restriktif özellikle bozulduğu, çalışmamızda Doppler ekokardiyografik inceleme ile gösterilmiş, bu bulgunun saptandığı talasemi majör ve intermedialı hastalar Pediatrik Hematoloji Bölümüne bildirilmiş, ayrıca Pediatrik Kardiyoloji Bölümünde izleme alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Spirito P, Maron BJ: Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function. *Ann Int Med* 109:122, 1988
2. Lau KC, Li AMC, Hui PW, Yeung CY: Left ventricular function in B thalassaemia major. *Arch Dis Child* 64:1046, 1989
3. Freeman AP, Giles RW, Berdoukas VA, Walsh WF, Choy D, Murray PC: Early left ventricular dysfunction and chelation therapy in thalassaemia major. *Ann Int Med* 99:450, 1983
4. Balfour IC, Covitz W, Arensman FW, Eubig C, Garrido M, Jones C, et al: Left ventricular filling in sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 61:395, 1988
5. Snider AR, Gidding SS, Rocchini AP, Rosenthal A, Dick McD, Crowley DC, et al: Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 56:921, 1985
6. Silberbauer K, Juhasz M, Ohrenberger G, Hess C: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in young alcoholics. *Cardiology* 75:431, 1988
7. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: Comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 7:518, 1986
8. Spirito P, Maron BJ, Verter I, Merrill JS: Reproducibility of Doppler echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *Eur Heart J* 9:879, 1988
9. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ: Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 64:181, 1989
10. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C: Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassaemia major. *Circulation* 82:88, 1990
11. Braunwald E: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine Tokyo, WB Saunders Company, 1992, 11
12. Lewis BS, Lewis N, Dagan I, Rachmilewitz EA, Gotsman MS, Sapoznikov D: Studies of left ventricular function in anemia due to B-thalassaemia. *Isr J Med Sci* 18:928, 1982
13. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper R: Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassaemia major. *N Engl J Med* 312:1600, 1985