

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Hasan GÖK
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ ALAN HASTALARDA SOL VENTRİKÜL
SİSTOLİK-DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ KONVANSİYONEL VE YENİ
EKOKARDİYOGRAİK PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Yusuf İ.ALIHANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. M.Sıddık ÜLGEN**

KONYA-2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tirozin Kinaz Fonksiyonları ve Malignitelere Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Rolü	2
2.2. Tirozin Kinazların Normal Aktivasyonu	3
2.3. Tirozin Kinazların Malignitelere Anormal Aktivasyonu	3
2.4. Tirozin Kinazların Farmakolojik İnhibisyonu	4
2.5 Tirozin Kinaz Farmakolojik İnhibitörleri	5
2.6 Tirozin Kinaz İnhibitörleri İle İndüklenen Kardiyotoksisite	7
2.6.1 İmatinib mesilat	8
2.6.2 Dasatinib ve Nilotinib	9
2.6.3 Sunitinib	9
2.6.4 Sorafenib	10
2.6.5 Lapatinib	11
2.6.6 Erlotinib ve Gefitinib	11
2.7 Kardiyotoksisitenin Ekokardiyografik Monitorizasyonu	12
2.7.1 Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	13
1) M-mod Ekokardiyografi	13
2) İki Boyutlu Ekokardiyografi	13
3) Sol Ventrikül Atım Hacmi	14
4) Sol Ventrikül Duvar Skor İndeksi	15
5) Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme	15
2.7.2 Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	17
1) Transmitral kan akım hızları	19
2) Pulmoner Ven Akım Hızları	20
3) Renkli M-mode Transmitral Akımlar	20

4) Mitral annülüs doku Doppler ölçümleri	21
2.7.3. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların birlikte değerlendirilmesi	21
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1. Hasta Grubu	24
3.2. Ekokardiyografi	24
3.2.1. Konvansiyonel Ekokardiyografi	24
3.2.2. Doku Doppler Görüntüleme	25
3.3. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Konvansiyonel Ekokardiyografi	27
4.2. Doku Doppler Görüntüleme	29
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	36
7. ÖZET	37
8. ABSTRACT	38
9. KAYNAKLAR	39
10. TEŞEKKÜR	46

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
TK	: Tirozin kinaz
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
AbTKİ	: Humanize edilmiş antikor tirozin kinaz inhibitörü
KMTKİ	: Küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörü
EBFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
PKBF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
VEBF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
GİST	: Gastrointestinal stromal tümörler
KML	: Kronik miyeloid lösemi
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
HSK	: Hepatoselüler kanser
RHK	: Renal hücreli kanser
SV	: Sol ventrikül
RV	: Sağ ventrikül
SA	: Sol atriyum
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSH	: Sol ventrikül sistol sonu hacim
SVDSH	: Sol ventrikül diyastol sonu hacim
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
KKY	: Konjestif kalp yetmezliğine
HT	: Hipertansiyon
FK	: Fraksiyonel kısalma
PWDD	: Pulsed wave doku Doppler
İKZ	: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
İRZ	: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
EZ	: Ejeksiyon zamanına
EDZ	: E dalga deselerasyon zamanı
MPİ	: Miyokard performans indeksi
DDMPİ	: Doku Doppler miyokard performans indeksi

1. GİRİŞ

Kemoterapötik ajanların bazıları kanserli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından yüksek riske sahiptirler. Eğer bilinen kalp hastalığı öyküsü de varsa bu risk daha da artmaktadır. Bu komplikasyonlar sıklıkla dilate kardiyomyopati, aritmiler, angina pectoris ve miyokard infarktüsü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tirozin kinaz inhibitörleri son yıllarda hematopoetik ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılan etkinliği kanıtlanmış antineoplastik ajanlardır. Özellikle son birkaç yıl içerisinde bu ajanların bazı hastalarda semptomatik konjestif kalp yetmezliğine varacak düzeyde kardiyotoksik etkileri olabileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır. Bu ajanların kardiyotoksikite mekanizmaları net olarak anlaşılabilmiş değildir. Bununla beraber bu ajanlara bağlı kardiyotoksitenin en azından kısmen geri dönüşümlü olduğu, ultrasitruktürel değişikliklerle ilişkili olmadığı saptanmıştır. Kardiyomyositlerde önemli adenozin trifosfat kaybına yol açan ve membran potansiyelinin kaybı ile ortaya çıkan mitokondriyel disfonksiyon sonucu oluşan apoptozis üzerinde en fazla durulan mekanizma gibi görünmektedir. Literatürde erişkin hastalarda erken ve subklinik dönemde bu ajanlarla ilişkili kardiyotoksikiteyi saptamaya yönelik konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılmasa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal kontraksiyon hızlarını analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar.

Bizim çalışmamızda amaç, bilinen kardiyak patolojisi ve komorbiditesi olmayan, ilk kez tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alacak hastalarda ilaç başlanmadan hemen önce ve tedavinin ikinci ayı bitiminde konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografik değerlendirme ile bu sınıftaki ilaçlara bağlı muhtemel gelişebilecek subklinik veya klinik kardiyotoksitenin erken dönemde belirlenip belirlenemeyeceğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROZİN KİNAZ FONKSİYONLARI VE MALİGNİTELERDE TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN ROLÜ

Tirozin kinazlar (TK) Adenozin trifosfatın (ATP) yapısında bulunan fosfat atomunun polipeptitlerdeki tirozin rezidülerine transfer edilmesinde rol oynarlar. İnsanlarda en az 90 TK ve 43 TK benzeri gen bulunmaktadır. Bunlar hücresel proliferasyon, diferansiyasyon, hücrenin canlılığı ve hücre hareketi gibi önemli regülatuar fonksiyonlarda rol alırlar. Onkolojide ilk olarak bu enzimleri kodlayan birkaç gen, retroviral olarak indüklenmiş bazı hayvan tümörlerinde kullanılmış ve elde edilen başarılı sonuçların ardından agresif hücre proliferasyonu, invazyonu, metastaz ve hızlı anjiogenez ile seyreden çeşitli insan malignensilerinde kullanılmaya başlamıştır.

Moleküler olarak hedeflenmiş tedavi yaklaşımlarında hem direk olarak bu TK'yi inhibe eden küçük moleküller, hemde bu TK yolaklarını indirek olarak inhibe eden monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Bu TK aktivitesini inhibe eden küçük moleküller aracılığı ile malign hastalıkların tedavisi ilk olarak kronik myeloid lösemide (KML) saptanan anormal BCR-ABL TK'yi inhibe eden 'imatinib mesilat'ın keşfi ile başlamış ve bu hedeflenmiş tedavi stratejisinde bir zafer olarak kabul edilmiştir.

TK'ler başlıca reseptör yapıda olanlar ve reseptör yapıda olmayanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Reseptör yapıda olan TK'ler, bir adet N-terminal ekstraselüler ligand bağlanma bölgesi, bir adet basit yapıda transmembran bölgesinde sabit olan alfa heliks ve bir adet katalitik bölgeyi içinde bulunduran sitozolik C-terminal yapısına sahip transmembran glikoproteinlerdir. Reseptör yapıda olmayan TK'lerde ise transmembran yapılar yoktur. Bunlar sitozol, nükleus ve plazma membranının iç kısımları gibi çeşitli hücre içi lokalizasyonlarda bulunurlar (1, 2).

Tüm TK'lerin kinaz yapıları (bir zimojeni aktif enzim haline getiren madde), ATP ve magnezyum bağlanma bölgeleri içeren bir N-terminal lob ile bir aktivasyon halkası içeren C-terminal lob olmak üzere bipolar yapıdadır. Polipeptitlerin bağlandığı bu loblar arasında bir yarı bulunmamaktadır.

Reseptör yapıdaki ve reseptör olmayan TK'lerin enzimatik aktivitesi, çok az miktarlarda bulunan ve trozil ile fosforillenmiş protein içeren, proliferatif olmayan hücreler tarafından sıkı kontrol altındadır. Uygun ligandın olmadığı durumlarda TK reseptörleri fosforile olmamış, monomerik durumdadırlar ve reseptörün kinaz bölgeleri inaktiftir. Bazı

reseptör yapıdaki TK'lerde ise stoplazmik membrana bitişik bir bölge, kinaz bölgesi ile intramoleküler etkileşim sayesinde enzimi daha da fazla inhibe edebilmektedir (3).

2.2. TİROZİN KİNAZLARIN NORMAL AKTİVASYONU

Reseptör yapıdaki TK'ler ekstraselüler alana ligandın bağlanması ile aktive olurlar. Sonuçta reseptör oligomerleri oluşur, stoplazmik membrana bitişik olan bölgenin inhibitör etkinliği ortadan kalkar ve kinaz aktivasyon bölgesindeki regülatuar tirozin molekülünün otofosforilasyonu gerçekleşir. Bu değişiklikler neticesinde kritik amino asit rezidülerinin yeniden düzenlenmesi gerçekleşerek artmış katalitik aktivite meydana gelir. Daha sonra otofosforilasyon, sinyal proteinlerini hücre membranına toplayıp çoklu sinyal yollarını aktive ederek sinyal proteinleri için bağlanma bölgeleri oluşturur (4).

Reseptör yapıda olmayan TK'ler ise hücrenel inhibitör proteinler, lipidler ve intramoleküler otoinhibisyon aracılığıyla inaktif olarak tutulmaktadırlar (5). Bunlar inhibitörlerin ayrışması, oligomerizasyona ve otofosforilasyona yol açan transmembran reseptörlere bağlanma ve diğer kinazlar tarafından transfosforilasyon gibi çeşitli intraselüler sinyaller aracılığıyla aktive olurlar.

TK'lerin aktivasyonu, tirozil fosfatları hidrolize eden tirozin fosfatazlar vasıtasıyla ve aynı zamanda TK direk inhibitörlerinin uyarılması ile sonlandırılır.

2.3. TİROZİN KİNAZLARIN MALİGNİTELERDE ANORMAL AKTİVASYONU

Normal hücrelerde olduğu gibi tümör hücrelerinin büyümesi ve çoğalması büyük ölçüde hücrenel anjiyogenez, motilite, adezyon, apoptozis ve proliferasyonu regüle eden, intraselüler sinyal iletim yollarını kontrol eden hücre yüzeyindeki membran reseptörlerinin aktivitesine bağlıdır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü 1 (EBFR) (HER-1 veya ERBB-1 olarak da adlandırılır) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2 veya ERBB-2) bu şekilde görev yapan hücre yüzeyindeki TK reseptörlerindedir.

Hematolojik malignitelerde sıklıkla karşılaşılan bir TK aktivasyon mekanizması, genellikle dengeli kromozomal translokasyon sonucu oluşan, TK'nın bir partner protein ile füzyonu ile ilişkilidir. Bu partner proteininin genel özelliği fizyolojik aktivasyon sinyallerinin veya ligand bağlanmasıyla olmadığı durumlarda, TK bağlantısına temel oluşturan, otofosforilasyon ve aktivasyona yol açan bir bölge olmasıdır. Bu mekanizmaya en güzel örnek KML' de bulunan nonreseptör TK olan BCR-ABL'dir. Burada BCR içinde

bulunan bir oligotetramerizasyon bölgesi, oligomerizasyon ve otofosforilasyon oluşumunu sağlayarak ABL katalitik aktivitesinin yapacağı otoinhibisyonu ortadan kaldırmaktadır (6).

Bir diğer TK kontrolünü bozan temel mekanizma ise kinaz aktivitesinin otoregülasyonunu bozan bir mutasyonun varlığıdır. Bu mekanizma ile ilişkili çeşitli örnekler;

- Akut myeloid lösemide FTL3 reseptör TK'deki mutasyonlar ligand yokluğunda kinazı aktif halde tutar (7).
- Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin bir alt grubunda EBFR'nin kinaz bölgesindeki küçük delesyon ve insersiyonlar reseptörün ligandına karşı olan duyarlılığını artırır (8) ve reseptör sinyalizasyonunu değiştirir (9, 10).
- Bazı tümörlerde (beyin, akciğer, prostat ve mide gibi) görülen EBFR mutasyonları, aktivitesi ligand bağlanmasından bağımsız kesik bir ligand bağlanma alanı içeren, yapısal olarak aktif bir TK oluşumuna yol açarlar (11, 12).

TK kontrolünü bozan üçüncü mekanizma ise reseptör TK, TK ligandı veya her ikisinin birden anormal ekspresyonudur. Bu mekanizma ile ilişkili çeşitli örnekler ise;

- Reseptör TK HER2/ERBB-2 nin göğüs kanserinde aşırı ekspresyonu.
- Bir reseptör TK ligandı olan platelet kaynaklı büyüme faktörü (PKBF)'nin mutant bir formunun dermatofibrosarkoma protuberans'da aşırı ekspresyonu (11, 13)

Artmış TK aktivitesi, bozulmuş tirozin kinaz fosfataz aktivitesi veya TK inhibitör proteinlerinin azalmış ekspresyonu gibi TK aktivitesini sınırlayan faktörlere bağlı olarakda ortaya çıkabilmektedir (14).

2.4. TİROZİN KİNAZLARIN FARMAKOLOJİK İNHİBİSYONU

TK'lar farmakolojik olarak çeşitli mekanizmalarla inhibe edilebilmektedir. Bunlar;

1. Küçük moleküller, ATP veya substratların bağlanma bölgesine müdahale ederek kinazların katalitik aktivitesini direk olarak inhibe edebilirler. Bu inhibitörlerin bazıları 'suisid substratları' olarak görev yaparak enzimin geri dönüşümsüz olarak inaktivasyonuna yol açarlar (15).
2. TK dimerizasyonunun blokajı ile TK füzyonu inhibe edilebilmektedir.

3. Reseptör TK ve onun ligandlarına karşı antikorlar ligand nötralizasyonu, ligand bağlanmasının engellenmesi, reseptör internalizasyonu ve belkide antikor ilişkili sitotoksisite aracılığıyla TK sinyalizasyonunu engellerler (16).
4. Bazı TK'lerin stabilitesi, ısı şok proteinlerine (Hsp90 vb.) bağlanması vasıtasıyla regüle edilmektedir. Bu ısı şok proteinlerinin inhibitörleri BCR-ABL ve HER-2'nin bağlanmasına engel olarak bu TK'lerin bozulmasına yol açabilmektedir (16).

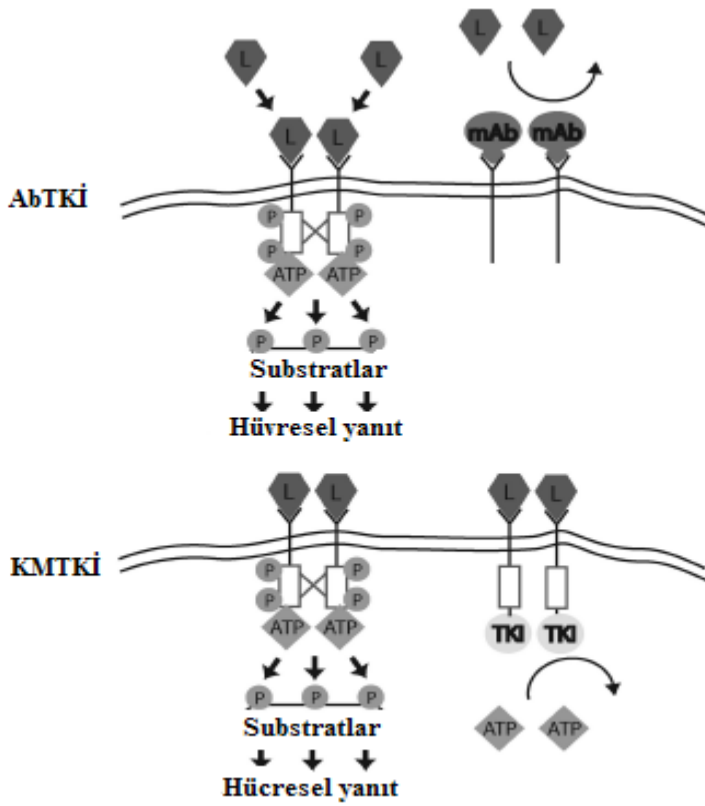
2.5 TİROZİN KİNAZ FARMAKOLOJİK İNHİBİTÖRLERİ

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) çeşitli malignitelere hedeflenmiş tedavi yaklaşımında etkilidirler. Genel olarak bu maddelerin temel etki mekanizmaları TK'nin katalitik bağlanma bölgesinde yarışmalı ATP inhibisyonu olmasına rağmen herbirinin hedeflediği kinaz spektrumunu, farmakokinetikleri ve yan etki profilleri birbirinden farklılık göstermektedir. TKİ sıklıkla yaptığı dermatolojik, hematopoetik ve ekstrasematopoetik (bulantı, diyare, ödem, halsizlik, hipotiroidi vs) yan etkilerin yanı sıra, son dönemlerde özellikle bazı TKİ türlerinin bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliğine (KKY) varacak düzeyde ve bazı hasta gruplarında ise asemptomatik kardiyotoksisite ile ilişkili olabileceğine dair veriler ortaya çıkmıştır. TKİ'ler genel olarak iyi tolere edilen ilaç grupları olmakla beraber bu kardiyotoksisitenin özellikle hasta seçimi ile ilişkili olduğu öngörülmektedir (17).

TKİ'ler, reseptör TK ve onun ligandlarına karşı geliştirilmiş 'humanize edilmiş antikor TKİ (AbTKİ)'ler ve 'küçük molekülü TKİ (KMTKİ)'ler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. AbTKİ'ler kanser hücrelerine spesifik olan antijenlere bağlanacak şekilde dizayn edilmişlerdir ve tipik olarak ekstraselüler yerleşimli büyüme faktörü reseptörlerini hedef alırlar (Şekil 1). Böylece reseptöre bağlanan antikorlar ilgili ligandın bağlanmasına engel olarak TK'nin dimerizasyon ve aktivasyonunu engeller ve/veya reseptör downregulasyonunu indüklerler (18). Ayrıca bu antikorlar hedeflenen tümör hücrelerine karşı immun yanıtın oluşmasını da uyarabilirler. AbTKİ'ye EBFR-2 reseptörüne bağlanan trastuzumab iyi bir örnektir.

Diğer taraftan KMTKİ'ler ise hem reseptör hemde reseptör yapıda olmayan tirozin kinazları inhibe ederler (şekil 1). Bu TKİ'ler intraselüler kinaz bölgesinin aktivitesini bloke ederler. Bunlar kinaz bölgelerinin fosforilasyonunu direk olarak inhibe edebilecekleri gibi, devam eden sinyal kaskadındaki substratın fosforilasyonunuda inhibe ederler. Substrat fosforilasyonu normalde hem ATP hemde substratın aktif bir kinaza bağlanması ile

gerçekleşir. KMTKİ'ler substrat fosforilasyonunu 3 temel mekanizma ile bloke ederler. Tip 1 inhibitörler (sunitinib, sorafenib) aktif olan kinazın ATP cebine bağlanmak için ATP ile yarışır, bunlar günümüzde en fazla kullanılan gruptur ve insan genomundaki yaklaşık 500'den fazla kinazın ATP ceblerinin yapısı oldukça benzer olduğundan selektiviteleri düşüktür. Bu nedenle birden fazla kinazı inhibe edebilirler. Tip 2 inhibitörler (imatinib ve nilotinib), ATP cebi ve sadece kinaz inaktif olduğunda bulunan komşu kısım olmak üzere kinaz üzerindeki iki ayrı bölgeye bağlanırlar. Bunlar genellikle tip 1 inhibitörlerden daha potent ve daha selektiftirler ancak yine de üçten fazla kinaz türünü inhibe edebilirler. Tip 3 inhibitörler (ekstraselüler kinaz yolağı inhibitörleri prototipi) ise substrat tanıma bölgesi (substratın kinaza bağlanmasını bloke eden) gibi ATP cebinden uzak bir bölgeye bağlanırlar. Bunlar potansiyel olarak en selektif grup olmalarına rağmen, üretilmeleri oldukça zor olduğundan ve tahmin edildiğinden daha az etkili olduklarından, geliştirilen TKİ'ler içinde oldukça küçük bir grubu temsil ederler. Sonuç olarak KMTKİ'ler yapısal olarak AbTKİ'lerden daha az selektiftirler ve günümüzde bazıları bilinen ancak çoğu bilinmeyen birden fazla kinazı inhibe edebilirler (18).



Şekil 1. Antikor yapılı ve küçük moleküllü TKİ'lerin etki mekanizması. L: Ligand

2.6 TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE İNDÜKLENEN KARDİYOTOKSİSİTE

TKİ'ler ile hedeflenmiş tedavi başlangıçta dizayn edilirken bu ajanların sadece kanser hücrelerine spesifik olan, mutasyona uğramış ve/veya aşırı eksprese edilen kinaz yollarını inhibe edeceği umut edilmekteydi. Ancak prelinik ve klinik çalışmalarda normal dokularında bu ilaçlardan etkilenebileceği gösterilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) inhibisyonunun sadece tümör anjiogenezini inhibe etmediği, aynı zamanda hastalarda artmış damar sertliği ve hipertansiyona da yol açtığı gösterilmesi bu konuda elde edilen en erken verilerden birisidir (19, 20). Kardiyotoksosite ancak normal kardiyomiyositler ve vasküler endotelial hücreler için hayati önem taşıyan kinaz yollarının TKİ'ler tarafından inhibe edilmesi halinde ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla tedavi için seçilen TKİ'nin hedeflediği kinaz yolağı ne kadar fazlaysa kardiyotoksosite geliştirme ihtimalide o kadar artacaktır.

TKİ'ler ile gelişen kardiyotoksosite genel olarak 'hedef veya mekanizma bağımlı toksisite' ve 'hedef veya mekanizmadan bağımsız toksisite' olmak üzere iki çeşittir. TKİ'nin hedeflediği yolak aynı zamanda kardiyomiyositler içinde gerekliyse bu ajana bağlı ortaya çıkabilecek olan miyokardiyal disfonksiyon 'hedef veya mekanizma bağımlı toksisite' olarak adlandırılır (21). Diğer taraftan 'hedef veya mekanizmadan bağımsız toksisite' ise ilacın primer hedefi olmayan bir kinazın inhibisyonu sonucu meydana gelen toksisite olup daha çok bu ilaçların yapısal olarak selektif olmamalarından kaynaklanmaktadır (22).

TKİ'ler ile kardiyotoksiksosite, asemptomatik bir QT uzaması, hipertansiyon ve sol ventrikül (SV) sisitolik disfonksiyonundan, semptomatik kalp yetmezliği, akut koroner sendrom ve hatta ani ölüme kadar varabilecek geniş bir klinik spekturumda ortaya çıkabilmektedir. Özellikle bu ajanlarla gelişebilecek sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği verileri oldukça yenidir. Bu nedenle kardiyotoksisiteleri kesin olarak bilinen diğer bazı kemoterapötik ajanların (antrasiklinler, 5-flourouracil vs.) aksine bu ajanlar için rutin SV monitorizasyonu FDA tarafından önerilmediğinden günümüzde bu konudaki kardiyak veriler oldukça kısıtlıdır. Ayrıca, kemoterapi alan metastatik maligniteli hastaların çoğunda kalp yetmezliğinin nefes darlığı, halsizlik ve ödemden oluşan klasik semptom triadı gözlenmektedir (23). Bu nedenle dikkatli bir kardiyak değerlendirme olmaksızın bu belirtiler malignitenin progresyonuna bağlandığında altta yatan kardiyak

problemler atlanabilmekte ve bu hastalardaki kardiyotoksisitenin gerçek sıklığını belirlemek gerçekten güç olabilmektedir.

TKİ'ler konusunun çok kapsamlı olması ve tezin metodolojisinde hasta grubu sadece KMTKİ alacak olan hastalar olarak belirlendiğinden, genel bilgiler bölümünde klinik uygulamada ensık kullanılan KMTKİ'ler ve bunlarla ilişkili kardiyotoksisite mekanizmalarından söz edilecektir (Tablo1).

2.6.1 İmatinib mesilat

İmatinib mesilat, BCR-ABL (Philadelphia kromozomu 'Ph' tarafından kodlanan füzyon proteini), c-Kit (kök hücre reseptörü) ve aynı zamanda PKBF α ve β reseptörlerine etki eder. KML ve Ph+ olan B-Akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tedavisinde kullanılır. Gastrointestinal stromal tümörlerde de c-Kit reseptörünü inhibe ederek gerek birinci kuşak gerekse adjuvan tedavide endikedir. Ayrıca PKBF inhibisyonu yapması nedeniyle kronik myelomonositik lösemi, kronik eosinofilik lösemi ve dermatofibrosarkoma protuberans tedavisinde kullanılan bir ajandır.

Periferik ödem, nefes darlığı ve halsizlik gibi semptomlar bir dereceye kadar SV disfonksiyonuna işaret etse de, altta yatan malignitenin yanı sıra bunlar genelde imatinib tedavisi sırasında görülebilecek nonspesifik bulgulardandır.

Şimdiye kadar elde edilen sınırlı sayıdaki verilerde, imatinib ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan ciddi KKY'nin miyosit kontraktıl disfonksiyonu nedeniyle geliştiği ileri sürülmüştür (24). KKY gelişen hastalarda yapılan biyopsi çalışmalarında bazı hastalarda, toksin ile indüklenen miyopati için karakteristik olan; miyosit membranında belirgin helezonlaşmalar, krista yapısı bozulmuş pleomorfik mitokondri, dağınık yapıda sitozolik lipid vakuolleri ve glikojen akümülyasyonu tespit edilmiştir. Doku kültürlerinde bu miyositlerde endoplazmik retikulum stres cevabının indüklendiği, mitokondri membran potansiyelinin bozulduğu, sitokrom c'nin sitozole salınımının arttığı ve hücresel ATP seviyesinin düşerek sonuçta artmış hücre ölümünün gerçekleştiği görülmüştür (25). Bu bulgular her ne kadar klasik apopitozis sürecini gösterecek nekrotik hücre ölümünün morfolojik özellikleride yansıtmaktadır. Apopitozis enerji gerektiren bir süreç olduğundan ATP konsantrasyonu yaklaşık %65 düzeyine düşüncüye kadar hücre ölümü bu şekilde oluşurken, bu düzey çok daha düşük seviyelere indiğinde hücre ölümü apopitozisten daha ziyade nekrotik ölüm şeklinde gerçekleşmektedir (26). İmatinib tedavisi ayrıca kalpte proapopitotik etkili bir kinaz olan protein kinaz C δ ekspresyonunda da belirgin artışa yol açmaktadır (27).

ABL'nin kardiyomiyositlerdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Osteoblastlarda oksidan stresin indüklediği hücre ölümünü düzenlerken, fibroblastlarda koruyucu rol üstlenmektedir (28). ABL eğer kardiyomiyositleri oksidan stresten koruyorsa, imatinib tedavisi ile oluşan ABL inhibisyonu imatinib toksisitesini açıklayabilecektir. Sonuçta, İmatinib kardiyotoksitesini ile ilgili elde edilen veriler kısıtlı olduğundan ve yapılan farklı klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiğinden, gözlenen bu patolojik değişikliklerin mutlaka klinik olarak ciddi kardiyotoksisite oluşturmadığı, subklinik seyredebileceği düşünülmektedir.

2.6.2 Dasatinib ve Nilotinib

Dasatinib'de BCR-ABL, c-Kit ve PKBF α ve β reseptörlerini inhibe eden bir KMTKİ'dir. İn vitro olarak imatinib'den yaklaşık olarak 300 kat daha potent olan bu ajan imatinib tedavisinin başarısız olduğu KML ve Ph+ ALL vakalarında endikedir (29). Klinik çalışmalarda oldukça yüksek oranlarda periferik ödem yaptığı belirtilmesine karşın (30) sadece %2 oranında KKY ve aritmi dasatinib tedavisi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca izole vakalarda asemptomatik QT uzaması ve perikardiyal efüzyona da yol açabileceği gösterilmiştir.

Nilotinib'de tıpkı imatinib ve dasatinib gibi BCR-ABL, c-Kit ve PKBF α ve β reseptörlerini inhibe eden bir KMTKİ'dir. İn vitro olarak imatinib'den yaklaşık olarak 30 kat daha potentdir ve daha güvenilir bir toksisite profiline sahiptir. Yapılan çalışmalar öncelikle imatinib tedavisi alan KML hastalarında ikincil tedavi ajanı olarak verildiğinde etkili olduğunu göstermesine rağmen bu hastalarda öncelikli tedavi olarak verilmesinin etkinliği hala tartışılmaktadır (31). Nilotinib ile tedavi edilen vakalarda izole QT uzaması dışında bilinen başka bir kardiyak olaya rastlanmamıştır.

2.6.3 Sunitinib

Sunitinib, VEBF 1-3, c-Kit ve PKBF α ve β , RET geni (medüller tiroid karsinomu ve multiple endokrin neoplazilerde mutasyona uğrayan gen), FLT 3 (FMS geni ile ilişkili tirozin kinaz 3) ve koloni stimüle edici faktör-1 reseptörüne karşı geliştirilmiş çoklu TKİ'dir. Renal hücreli tümörde birinci kuşak standart tedavidir. Ayrıca imatinib tedavisinin başarısız olduğu gastrointestinal stromal tümörlü hastalarda da ikinci kuşak tedavi olarak endikedir.

Daha önce yapılan ve takip periyodunun çok kısa olduğu çalışmalarda sunitinib tedavisi ile ilişkili kardiyotoksisite gösterilememiştir (32). Ancak yapılan yeni çalışmalarda

kardiyotoksisite gelişmesi için en az 6 aylık bir tedavi süresinin gerekli olduğu bulunmuştur (33, 23). Sunitinib tedavisi alan ve kardiyotoksisite gelişen hastaların büyük çoğunluğunda önceden bilinen kardiyak hastalık ve hipertansiyondan birinin olduğu veya geçmişte kardiyotoksik bir tedavi aldığı tespit edilmiştir (23). Ayrıca KKY gelişen hastalarda tedavinin durdurulması veya verilen ilaç dozunun ayarlanması ile takip periyodunda SV fonksiyonlarında düzelme olduğu, bu hastaların çoğunluğunda sunitinib tedavisinin tekrar başlaması ile KKY'nin nüks etmediği, ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) epizodik düşmelerin olduğu gösterilmiştir (23).

Sunitinib tedavisi ile ortaya çıkan kardiyotoksisite muhtemelen PKBF reseptörlerinin inhibisyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu reseptörlerin inhibisyonu apoptozisi uyarabilir. PKBF reseptörlerinin kardiyomiyositlerde bulunduğu ve bunların aşırı ekspresyonunun bu hücrelerin hayatiyetine işaret ettiği iyi bilinmektedir (34). Bunun yanında, yapılan çalışmalar sunitinib tedavisi alan hastalarda oldukça yüksek oranlarda hipertansiyon geliştiğini göstermiştir (23, 35, 36). Bu ajan ile VEBF reseptörlerinin inhibe edilmesi bu hastalarda görülen hipertansiyonu açıklayabilmektedir.

2.6.4 Sorafenib

Sorafenib, VEBF 2-3, PKBF β , c-Kit, FLT 3, RAF 1 (Serin/Treonin kinaz) ve B-RAF'a karşı etklili olan bir diğer çoklu TKİ'dir. Renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinomun ikinci kuşak tedavisinde endikedir. Sıklıkla sunitinib tedavisi sonrası uygulanır. Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanımı ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları ise hala devam etmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda sorafenib kardiyotoksisitesine ilişkin çeşitli veriler elde edilmiştir. Sorafenib ile ilişkili kardiyotoksisite insidansının sunitinib'e kıyasla daha düşük olduğu ancak bazı hastalarda ciddi ve hayati tehlike oluşturabileceği rapor edilmiştir (37). Sorafenib ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %2.9'unda akut miyokard enfarktüsünde içeren akut koroner sendrom gözleendiği (38), %13–17 oranlarında hipertansiyon gözlenebileceği (39, 40) belirtilmiştir. Ayrıca sunitinib tedavisi sonrası verilen sorafenib ile kardiyotoksisite oranlarında ilave artışın olmadığı (41), şayet bu tedavi ile kardiyotoksisite gelişirse bunun daha çok sunitinib tedavisi durdurulduktan sonraki bekleme periyodunun çok kısa tutulmasına bağlanabileceği belirtilmiştir (42).

RAF 1 inhibisyonu sorafenib ile ortaya çıkan kardiyotoksite için muhtemel açıklayıcı bir mekanizmadır. RAF 1 intraselüler sinyalizasyonda görev yapan kinazlardan RAF ailesinin bir üyesidir ve oksidan stres ile indüklenen hücre hasarında önemli rol

oynayan iki proapoptotik kinazı (ASK 1: Apoptosis sinyal-düzenleyici kinase ve MLK 2: Mix kökenli kinaz) inhibe eder (43). RAF 1 geninin delesyonu artmış kardiyomyosit apoptozisi sonucu dilate ve hipokontraktıl bir kalbe yol açar (44). RAF tarafından sağlanan koruma muhtemelen sadece stres varlığında önemli gibi görünmektedir. Diğer taraftan, VEBF reseptörlerinin inhibe edilmesi ile ortaya çıkan ve kalbin ard yükünü arttıran hipertansiyon da kardiyotoksisiteye katkıda bulunmaktadır. Son olarak, PKBF reseptörlerinin inhibisyonunda sunitinib tedavisinde olduğu gibi kardiyotoksisiteye katkıda bulunmaktadır.

2.6.5 Lapatinib

Lapatinib, oral olarak uygulanan hem ERBB-1 ve hemde ERBB-2'yi simültane olarak inhibe edebilen bir KMTKİ'dir. Taksan veya antrasiklinlere dirençli, ilerlemiş metastatik meme kanserli hastalarda trastuzumab ile kombinasyon tedavisi şeklinde verilir (45).

Yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda lapatinib kardiyotoksisitesi insidansı oldukça düşük görülmektedir. Lapatinib tedavisi alan kadın hastaların %1.3 ve %2.5'inde SVEF'sinde düşüş olduğu belirtilmiştir (46, 47). Bu durumun vakaların yarısından fazlasında tedavinin ilk 9 haftası içinde meydana geldiği ve klinik olarak sıklıkla asemptomatik, nonprogresif ve reversible olduğu gözlenmiştir (46). İlacın etkinlik ve aktivitesinin değerlendirildiği bir başka faz 1 çalışmasında ise herhangi bir kardiyotoksisite gözlenmemiştir (48).

Antikor yapılı bir TKİ olan trastuzumab, lapatinib ile aynı reseptörleri inhibe etmesine rağmen daha yüksek bir kardiyotoksisite profiline sahiptir. Bu durum iki molekülün farklı etki mekanizmalarına bağlanmaktadır ancak konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmaların gerektiği açıktır.

2.6.6 Erlotinib ve Gefitinib

Erlotinib, EBFR'nü inhibe eden bir KMTKİ'dir. Daha önce en az bir kez sitotoksik ajan ile tedavi edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ikinci kuşak tedavide endikedir (49). Aynı zamanda, metastatik pankreas kanserinin birinci kuşak tedavisinde gemsitabin ile kombinasyon şeklinde verilmektedir (50).

Gefitinib, EBFR'nün potent inhibitörü olarak ilk tanıtilan, sitotoksik tedaviye dirençli veya nüks eden ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanılan bir KMTKİ'dir. Asya kökenli, hiç sigara içmemiş adenokarsinomlu (özellikle bronkoalveolar

tip) bayan hastaların erlotinib ve gefitinib ile tedaviye yanıtları daha başarılı bulunmuştur (51).

Bu ajanlarla ilgili şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda herhangi bir kardiyotoksik etkiye rastlanmamıştır. Ancak devam eden çalışmaların ileride neler göstereceği henüz bilinmemektedir.

Tablo 1. Günümüzde sık kullanılan KMTKİ'ler ve bazı özellikleri.

KMTKİ	Hedeflediği TK	Endikasyonları	Kardiyotoksikite tipi
İmatinib mesilat	Bcr-abl, c-kit, PKBF α ve β	KML, Ph+ALL, GİST, KMML, KEL, DFSP	KKY, SVEF depresyonu
Dasatinib	Bcr-abl, c-kit, PKBF α ve β ,	KML	QT uzaması, Periferik ödem, Perikardiyal efüzyon
Nilotinib	Bcr-abl, c-kit, PKBF α ve β	KML	QT uzaması
Sunitinib	VEBF 1–3, c-Kit, PKBF α ve β , RET, FLT 3, PKBF α ve β	RHT, GİST	Hipertansiyon, SVEF depresyonu, KKY, Mİ
Sorafenib	VEBF 2–3, c-Kit, PKBF α ve β , FLT 3, RAF 1, B-RAF	RHT, HSK	Akut koroner send. Mİ, Hipertansiyon
Lapatinib	ERBB-1, ERBB-2	Meme kanseri	Asemptomatik, SVEF depresyonu
Gefitinib	EBFR	KHDAK	Bilinmiyor
Erlotinib	EBFR	KHDAK, Pankreas kanseri	Bilinmiyor

Mİ: Miyokard infarktüsü, GİST: Gastrointestinal stromal tümörler, KMML: Kronik myelomonositik lösemi, KEL: Kronik eosinofilik lösemi, DFSP: Dermatofibrosarkoma protuberans, RHT: Renal hücreli kanser, HSK: Hepatoselüler kanser, KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri

2.7 KARDİYOTOKSİSİTENİN EKOKARDİYOĞRAFİK MONİTORİZASYONU

Ekokardiyografi, kalbin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmeye yarayan noninvaziv, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonları göstermede kullanışlı ve kolay bir yöntem olan ekokardiyografi son yıllarda konvansiyonel Doppler, doku Doppler, 3 boyutlu ve strain gibi yeni yöntemlerle önemini arttırmıştır. Doku Doppler görüntüleme tekniği ventriküllerin

bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilen bir tekniktir.

2.7.1 Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

M-mod, iki boyutlu (2D) ekokardiyografi, Doppler ve doku Doppler teknikleri kullanılarak SV sistolik fonksiyonları değerlendirilebilir. İstirahatteki SVEF ve fraksiyonel kısalma (FK) en sık kullanılan ekokardiyografik parametrelerdir (52). Sol ventrikül atım hacmi ve duvar skor indeksi, SV sistolik fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan diğer parametrelerdir. Ayrıca son zamanlarda Pulsed wave doku Doppler (PWDD) aracılığıyla elde edilen sistolik miyokardiyal hareket hızı (Sm) da SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

1) M-mod Ekokardiyografi

Sol ventrikül boşluğunun boyutları ve duvar kalınlıklarının ölçümü M-mod yöntemi ile elde edilebilir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda ölçümler, diyastol sonunda QRS kompleksinin başlangıcında, sistol sonunda SV arka duvar endokardının yukarı yöndeki hareketinin en fazla olduğu noktadan yapılır. M-mod ile ölçülen ventrikül boyutları ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. M-mod ekokardiyografi ile hem SVEF'si (Teicholtz metodu) hem de FK'sı hesaplanabilir (53).

M-mod yöntemi ile FK aşağıdaki formülle hesaplanır;

$$FK = \frac{\text{Diyastol sonu çap} - \text{Sistol sonu çap}}{\text{Diyastol sonu çap}} \times 100$$

Normal FK, %18–42 arasındadır. Bu yöntemin kısıtlılığı sadece bir hat üzerinden tüm SV'nin değerlendirilmesidir. Ayrıca sinerji bozukluğuna yol açan durumlar da (sol dal bloğu, pacemaker vs.) hatalı sonuçlara sebep olabilmektedir (54).

2) İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi, SV ve çevresini birçok düzlemde görüntüleyebildiğinden odacık hacimlerinin ve EF'nin hesaplanmasında M-moddan belirgin olarak daha üstündür. İki boyutlu ekokardiyografi ile hacim hesaplanmasında birçok metot olsa da bugün için en çok kullanılan Simpson kuralı veya diğer adıyla diskler kuralıdır. Burada SV birçok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve hacim buna göre hesaplanır. Bu yöntemin en önemli avantajı, SV geometrisi hakkında

herhangi bir varsayıma gerek olmamasıdır. Modifiye Simpson yönteminde ise ventrikülün gövde kısmının hacmi, Simpson disk hacim toplamıdır. Burada farklılık sadece apikal bölgenin hacminin elipsoid olarak hesaplanarak gövde hacmine eklenmesidir. Bu sayede ayrı ayrı sistol ve diyastol sonu hacimler hesaplanarak aşağıdaki formülle EF hesaplanır (52).

$$EF = \frac{\text{Diyastol sonu hacim} - \text{Sistol sonu hacim}}{\text{Diyastol sonu hacim}} \times 100$$

Ejeksiyon fraksiyonunun normal değeri $\geq \%60$ olarak kabul edilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu vücut veya ventrikül hacminden etkilenmezken, önyük ve ardyükteki değişimlerden etkilenir. Atriyal fibrilasyon ve sık ventriküler ekstrasistol gibi ritm bozuklukları, sol dal bloğu, kalıcı veya geçici kalp pili gibi senkronizasyon bozukluğuna neden olan durumlar EF hesaplanmasında hatalı sonuçlara sebep olabilmektedir. Mİ geçiren hastalarda veya bazı durumlarda görülen hiperkinezi de EF'nin olduğundan yüksek çıkmasına sebep olabilmektedir (54).

3) Sol Ventrikül Atım Hacmi

Sol ventrikül atım hacmi ve EF ölçümü 2D ekokardiyografi ile hesaplanabilirse de Doppler ekokardiyografi, sistolik fonksiyonun tek başına ve noninvaziv bir şekilde değerlendirilmesine imkan sağlar. Doppler ekokardiyografinin en önemli uygulama alanlarından biri atım hacminin hesaplanmasıdır (55). Bu konudaki teori göreceli olarak basittir. Herhangi bir açıklık veya tüpten geçen hacim, akımın geçtiği kesitsel alan ve o akımın hızı ile hesaplanabilir. Anatomik kesitsel alan ölçümleri ekokardiyografik görüntülerden elde edilebilirken, hız Doppler ile saptanabilir. Aortik kapağın anülüsü hemen hemen çember şeklinde olduğundan, kesitsel alanı, çapının ölçümüyle hesaplanabilir. Açıklıktan geçen ortalama akım hızı, hızın zamana integrali (Doppler eğrisinin altında kalan alanın ölçülmesi) ile hesaplanır. Genellikle atım mesafesi olarak adlandırılan hız-süre integrali atım hacmini hesaplamak için kesitsel alan ile çarpılır. Atım hacmi (normal değeri: 40-70 ml) ve kalp hızının çarpımı ise kardiyak outputu normal değeri: 4000-6000 ml/dakika verir (55).

$$\text{Atım hacmi} = \pi \times (\text{SV çıkış yolu yarıçap})^2 \times (\text{SV çıkış yolu hız-zaman integrali})$$

4) Sol Ventrikül Duvar Skor İndeksi

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu ve bunun yaygınlığını göstermede önemlidir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin standardize ettiği 16-segment modeli ile duvar hareketi her segment için ayrı ayrı puanlandırılır (56). Normal miyokardiyal kalınlaşma ve hareket = 1 puan olarak değerlendirilirken, hipokinezi = 2 puan, akinezi = 3 puan, diskinezi = 4 puan ve anevrizma = 5 puan olarak değerlendirilir. Duvar hareket bozuklukları ile ilgili hareket genlikleri tablo 2’de gösterilmiştir. Tüm puanların toplamının segment sayısı olan 16’ya bölünmesi ile skor indeksi hesaplanır. Skor indeksi arttıkça SV sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi de artmaktadır. Bu değerlendirmenin EF ile uyumlu olduğu belirtilmiştir (57).

Tablo 2: Sol ventrikül duvar hareketi genlikleri

Normal/Hiperkinezi	1	Sistolik kalınlaşma >%40
Hipokinezi	2	Sistolik kalınlaşma <%30
Akinezi	3	Sistolik kalınlaşma <%10
Diskinezi	4	Sistolik duvar incelmesi ile beraber duvarın dışa hareketi
Anevrizma	5	Sabit defekt

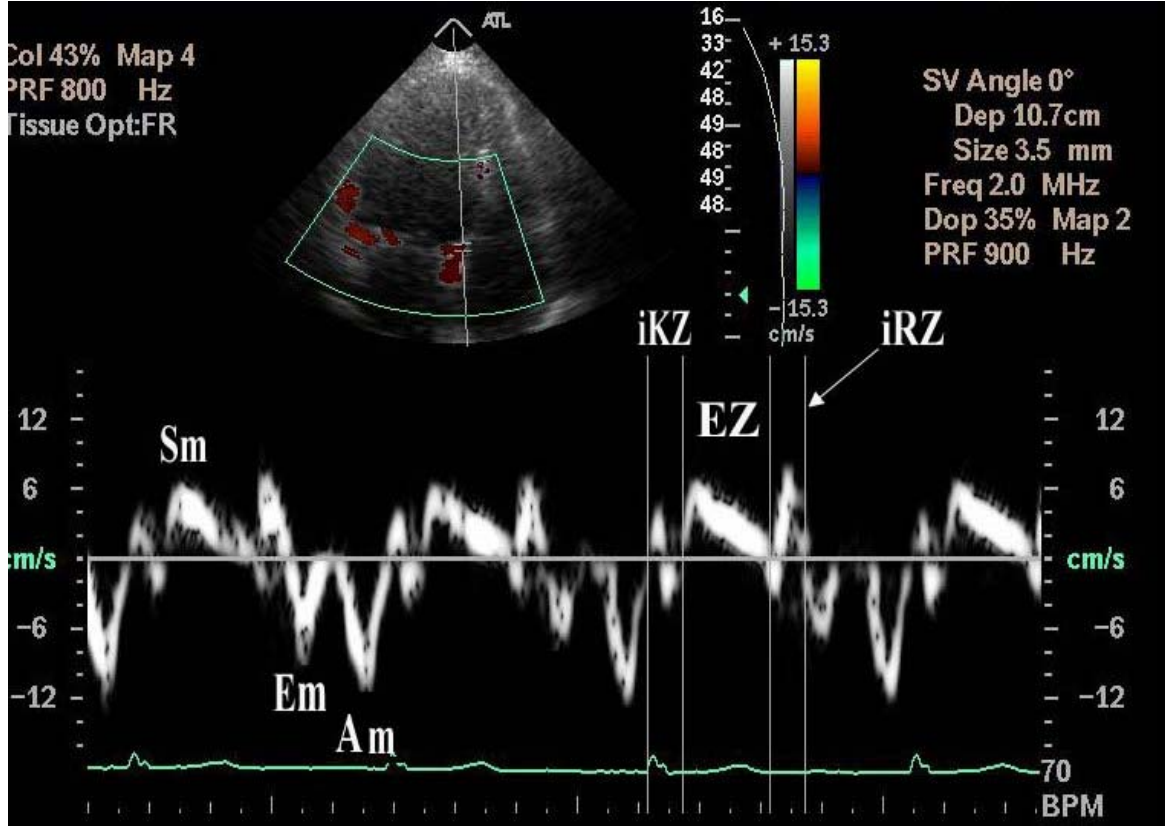
5) Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme

Pulsed wave doku Doppler (PWDD) görüntüleme son zamanlarda kullanıma giren bir ekokardiyografik değerlendirme tekniğidir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. PWDD, konvansiyonel Doppler ekokardiyografinin modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Bu teknik ilk olarak 1989 yılında tarif edilmiştir (58). PWDD tekniği ile apikal görüntülerden özellikle longitudinal kasılma değerlendirilmektedir. “Sample volümün” konulduğu yerdeki miyokardiyal hareket hızları oldukça kantitatif olarak değerlendirilmektedir. Fakat bu yöntemde bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Doppler yöntemi olduğu için longitudinal eksene mümkün olduğunca dik olarak ölçümlerin yapılması gerekmekte ve özellikle 20°’den fazla açı sapmaları ölçümün doğruluğunu belirgin etkilemektedir. Doku Doppler tekniği, apikal segmentleri değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Ayrıca derin nefes alıp veren hastalarda da

ölçümlerin etkilenebileceği bu nedenle hasta ekspiryumda ve nefesini tutarken ölçümlerin alınmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir (59).

Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. PWDD tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (60). Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece sample volumun yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. İncelemede sistol sırasında ventrikül merkezine yönelen bir sinyal (Sm) ve erken-geç diyastol de merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal Em (erken dolun) ve Am (geç dolun) alınır (Şekil 2). Sistolde kaydedilen Sm değeri, SVEF'yi yansıtmaktadır ve SVEF'si normal olsa bile hafif bozulmuş SV sistolik fonksiyonlarının en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ortalama sistolik mitral anüler Sm değeri >7.5 cm/sn ise yaklaşık SVEF $>50\%$ olduğu gösterilmiştir (duyarlılık 79% , özgüllük 88%) (61). Sm dalgasının süresi ejeksiyon süresine tekabül eder (62). Sm dalgası semilunar kapakların açılması ile başlar ve S₂ ile sonlanır. Sm değerleri, ölçüm yapılan duvara göre de değişiklik gösterebilmektedir. Sm normal değeri lateral duvar için 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek iken, bu değer anterior duvar için 9 ± 1.8 cm/sn olarak tanımlanmıştır (63). Sm değerleri, iskemik kalp hastalığı, valvuler kalp hastalığı ve hipertrofik kardiyomiyopatide azalmaktadır (64).

PWDD tekniği, sağ ventrikül (RV) fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de oldukça iyi sonuçlar veren bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Triküspit anülüsünden elde edilen sistolik ve diyastolik hızlar, RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yeni parametrelerdir. Benzer şekilde RV triküspid anülüsünden elde edilen Sm, RV ejeksiyon fraksiyonunu yansıtmaktadır. Sağ ventrikül fonksiyonlarının diğer ekokardiyografik parametrelerle değerlendirilmesi güçtür ama PWDD yöntemi ile kolaylıkla değerlendirilebilmektedir (65, 66, 67). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, RV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma, bu yöntemle tespit edilmektedir (68). RV infarktüsüne bağlı olarak gelişen RV'nin sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukluğunun belirlenmesinde de PWDD kullanılabilir bir yöntemdir (69).



Şekil 2. Doku Doppler kayıtlarında elde edilen dalgalar ve zaman aralıkları.

İKZ: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, İRZ: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı.

2.7.2 Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Kalp hastalıklarının birçoğunda ilk aşama, diyastolik anormallik ve relaksasyonun bozulması şeklindedir. Hastalığın ilerlemesi ve sol atriyum (SA) basıncında hafif-orta seviyede artışla mitral akım hızları normal doluş paternine benzer görünüme sahip olur (pseudonormal patern). Sol ventrikül kompliyansındaki azalma SA basıncındaki artışla birlikte ise diyastolik doluş restriktif hale gelir. Restriktif doluş paterni olan birçok hasta semptomatiktir ve tedaviyle restriktif patern geri döndürülmedikçe kötü prognoza sahiptir. Fakat restriktif doluş geri dönüşümsüz olabilir ve son dönem diyastolik kalp yetersizliğini gösterebilir. Bundan dolayı diyastolik disfonksiyon diyastolik doluş paternine göre aşağıdaki şekilde evrelendirilebilir (70).(Tablo 3)

Evre 1 (hafif disfonksiyon)= Normal doluş basıncıyla bozulmuş relaksasyon

Evre 2 (orta derecede disfonksiyon)= Pseudonormal patern

Evre 3 (geri dönüşümlü ciddi disfonksiyon)= Geri dönüşümlü restriktif patern

Evre 4 (geri dönüşümsüz ciddi disfonksiyon)= Geri dönüşümsüz restriktif patern

Tablo 3. Diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması.

Normal doluş paterni

- EDZ 160-240 msn (daha düşük olabilir, özellikle gençlerde)
- E/A 1-2 (65 yaş sonrası E/A oranı küçülür)
- İRZ 70-90 msn, Em> 10 cm/sn, E/Em< 8, Vp ≥ 50cm/sn
- Mitral A süresi ≥ PVa süresi, Ps ≥ Pd (Ps < Pd olabilir, özellikle genç hastalarda)
- Anatomik anormalliğin olmaması

Anormal relaksasyon (Evre 1)

- EDZ >240 msn, E/A< 1
- İRZ > 90 msn, Em< 7 cm/sn, E/Em ≥ 8, Vp< 50 cm/sn
- Mitral A süresi ≥ veya < PVa süresi (SV end diyastolik basıncına bağlı)
- Ps>>Pd

Pseudonormal patern (Evre 2)

- EDZ 160-200 msn, E/A 1-1,5
- İRZ< 90 msn, Em< 7 cm/sn, Vp< 50 cm/sn
- Mitral A süresi < PVa süresi, PVa velositesi ↑ (>35 cm/sn)
- Önyük azalmasıyla E/A<1 (Valsalva v.b.), Ps< Pd
- Ekokardiyografide yapısal kalp hastalığı tespit edilmesi(EF↓, SA↑, SV hipertrofisi)

Restriktif patern (Evre 3-4)

- EDZ< 160 msn, E/A>1,5, İRZ< 70 msn, Em< 7 cm/sn, E/Em ≥ 15, Ps< <Pd
- Mitral A süresi < PVa süresi, PVa velositesi ↑ (>35 cm/sn)
- Ekokardiyografide yapısal kalp hastalığı tespit edilmesi
- Önyük azalmasıyla E/A oranında azalma (Valsalva v.b.)

EDZ: Mitral E dalga deselarasyon zamanı, Ps, Pd: Pulmoner ven akım hızları, PVa: Pulmoner ven atriyal revers akım süresi, Vp: Renkli M-mod akım ilerleme hızı.

(The Echo Manual 3th Edition: Jae K. OH, James B. SEWARD, A. Jamil TAJIK)

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ekokardiyografik parametreler şunlardır;

- 1- Transmitral kan akımı hızları
- 2- Pulmoner ven kan akımı hızları
- 3- Renkli M-mode transmitral akımlar
- 4- Mitral annülüs doku Doppler ölçümleri

1) *Transmitral kan akım hızları*

Mitral kapak kan akım hızları diyastol esnasındaki SA ve SV arasındaki basınç gradiyentini gösterir. Konvansiyonel pulsed wave Doppler yöntemi ile mitral kapak uçlarından alınan ölçümlerde 2 dalga elde edilir. Erken diyastolde, SV içerisindeki basınç normal olarak hızlı transmitral akım nedeni (E dalgası) ile hızda bir artış oluşturarak SA' daki basıncın altına iner. Basınçlar middiyastolde eşitlendiğinde ise bu akım yavaşlar. Geç diyastolde, SA kontraksiyonu küçük bir gradiyent yapıp transmitral akımı tekrar hızlandırarak E hızından daha az büyüklükteki ikinci bir zirveye (A dalgası) neden olur (71). E dalgasının tepesinden sonuna kadar olan zaman E dalga deselerasyon zamanı (EDZ) olarak değerlendirilir. EDZ, SV kompliyansını yansıtır ve normalde 240 ms'den daha azdır. Hafif (Grade I) relaksasyon bozukluğunda E/A oranı <0.75 ve EDZ genellikle ≥ 240 msn'dir. Orta derecede (Grade 2) fonksiyon bozukluğuna karşılık gelen psödonormalizasyonda azalmış SV kompliyansı ve artmış sol atriyum basıncı nedeniyle E/A oranı normale benzer $0.75-1.5$ olup ve EDZ hafif kısalmıştır (160-200 msn). Ciddi diyastolik (Grade 3) fonksiyon bozukluğuna restriktif tip denir. Bu durumda E/A >1.5 ve EDZ <160 ms şeklindedir. Restriktif diyastolik disfonksiyon, tedavi veya valsalva manevrası ile önyük azalması ile beraber parametrelerde düzelme oluyorsa geri dönüşümlü eğer olmuyorsa geridönüşümsüz tip olarak ikiye ayrılabilir (72). Mitral kan akımı yolu ile diyastolik fonksiyonları değerlendirmede birçok sınırlandırıcı faktör vardır. Önyük değişimlerinden etkilenme ve psödonormalizasyon bunların başlıcalarıdır. Bu yüzden transmitral akımlarla kombine olarak önyük ve ardyük volümlerinden daha az etkilenen pulmoner ven akımları da kullanılmaktadır (73).

2) Pulmoner Ven Akım Hızları

Normal pulmoner ven (PV) akım trasesi üç veya dört fazlı patern göstermektedir; pulmoner ven sistolik hız (Ps, bifazik olabilir), pulmoner ven diyastolik hız (Pd) ve atriyal revers hızdan (Ra) oluşmaktadır. Ps1, atriyumun gevşeme fazı ile ilgilidir. Atriyum kasılmasını takiben oluşan yeterli gevşeme SA doluşunu sağlar. Ps2, ventrikül sistolü esnasında mitral anülüsün apikale doğru çekilmesi, SA alanında artma ve emme gücündeki artış ile PV'lerden SA'ya olan doluş sonucu oluşur. Pd oluşumu, mitral kapakların açılması ve SV içine SA'dan biriken kanın boşalması sonucu PV-atrilyum basınç farkındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Ra ise atriyum kasılması ile oluşur.

Normal sağlıklı kişilerde 40 yaşın altında $Ps \leq Pd$ olup yaşla birlikte Ps'de artma, Pd'de azalma ve Ra'da artma olur. Relaksasyon anormalliğinde Ps ve Ps/Pd oranı artar, bununla birlikte PV diyastolik dalga deselerasyon zamanı uzar. Restriktif paternde ise PV hızlarında Ps'nin körelmesi, Pd'nin artışı, Ra'nın ise artması SV kompliyansının azaldığını göstermektedir. Ra süresi, mitral A süresinden normalde daha küçüktür. Bu süre A süresini 30 msn geçerse pulmoner kapiller kama basıncının 20 mm Hg'nin üzerinde olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (74, 75).

Pulmoner ven akım hızlarının da kalp ritminden etkilenmesinden dolayı daha hassas olan renkli M mod akım ilerleme hızı ile mitral anülüsün diyastol boyunca doku Doppler yöntemi ile değerlendirmesi ön plana çıkmıştır (73).

3) Renkli M-mode Transmitral Akımlar

Normal SV relaksasyonu diyastolde ventrikül içinde bir gradiyent oluşturur ve böylece kanın aktif olarak vakumlanmasını indükler. Courtois ve ark. apekteki basıncın kalbin bazalinden daha düşük olduğunu ve bu intraventriküler gradiyentin relaksasyonun bozulmasıyla azaldığını ya da kaybolduğunu göstermişlerdir (76).

Renkli M-mod, mitral kan akımının merkezine kursorün yerleştirilmesiyle elde edilir. E ve A dalgaları kaydedilir. E dalgasının eğimi ile elde edilen değere akım ilerleme hızı denir ve Vp olarak ifade edilir. Vp sol ventrikül geometrisinden, intraventriküler basınç gradientlerinden ve duvarların gevşeme senkronisinden etkilenmektedir. Normal Vp değeri ≥ 50 cm/sn'dir ve bu miyokardiyal relaksasyonla koreledir (77). Akım ilerleme hızı pulmoner kapiller kama basıncını tahmin etmede de kullanılmaktadır (78). Ayrıca, transmitral E hızının Vp'ye oranının (E/Vp), pulmoner kapiller kama basıncı ve SA basıncını tahmin etmede tek başına Vp' den daha hassas olduğu belirtilmiştir. E/Vp oranı

>1,5 ise yaklaşık pulmoner kapiller kama basıncının > 15 mmHg olduğu gösterilmiştir (78, 79). E/Vp diğer parametrelerden farklı olarak ön yük veya ard yükten bağımsız bir parametredir (80).

4) Mitral annülüs doku Doppler ölçümleri

Daha önce bahsedildiği gibi, PWDD ölçümü esnasında diyastolde erken dolum (Em) ve geç dolum (Am) olmak üzere iki hız kaydı elde edilmektedir. Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinmektedir. Transmitral akım hızlarında olduğu gibi artan yaşla birlikte PWDD ile elde edilen SV miyokardiyal hareket hızları da değişir. Yaşlanmaya bağlı SV diyastolik disfonksiyonu, aktif miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağlı olduğu gibi SV miyokardiyal katılığındaki artışla da ilişkilidir. Doku Doppler ile mitral anülüs hızlarının ölçümü transmitral akım örneğindeki pseudonormal paterni ayırd etmekte yardımcıdır. Em hızı sol ventrikülün relaksasyonu ile ilişkili olup görece olarak önyükten daha az etkilenir. Transmitral akımdan farklı olarak, Em hızı pseudonormal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (81).

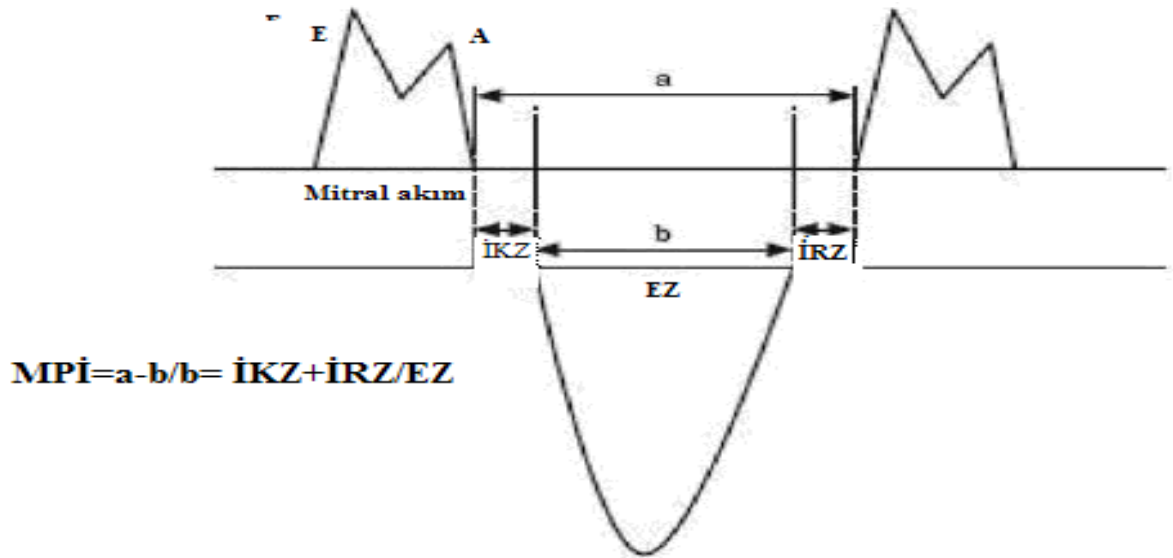
Transmitral E hızının mitral anülüs Em hızına oranı (E/Em) ortalama pulmoner kapiller kama basıncı ile koreledir. Normalde Em >8 cm/sn iken, diyastolik fonksiyonların bozulması ile Em <8 cm/sn olur. Ommen ve ark. E/Em oranı >15 olmasının artmış doluş basıncı ile, E/Em oranı <8 olmasının normal doluş basıncı ile korele olduğunu göstermişlerdir. Yaşla birlikte Em hızı azalır, E/Em oranı artar. E/Em oranının atriyal fibrilasyon, sinus taşikardisi, korunmuş veya deprese olmuş SV sistolik fonksiyonu, sekonder mitral yetmezliği ve SV hipertrofinde de tanisal değerinin olduğu gösterilmiştir (82). Diğer taraftan Em/Am oranı da SV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür. Normal olgularda Em/Am oranı >1'dir. Em/Am oranı <1 ise diyastolik disfonksiyon tanısı konulur (83).

2.7.3. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların birlikte değerlendirilmesi

Tei indeksi olarak da adlandırılan miyokard performans indeksi (MPI), Chuwa Tei tarafından 1995 yılında primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen bir indeks olarak tanımlanmıştır (84). Birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan, sistolik ve diyastolik performansın değerlendirilmesinde kullanılabilen nispeten yeni bir parametredir. Konvansiyonel yöntemle MPI hesaplanırken önce apikal dört boşluk görüntülerden pulsed

Doppler kullanılarak mitral kapakçıkların uç noktalarına sample volum yerleştirilerek mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı (a) elde edilir. Daha sonra, apikal beş boşluk görüntülere geçilip sample volum SV çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirilerek SV ejeksiyon zamanı (b) elde edilir. Bu elde edilen a ve b değerleriyle “a-b/b” formülü kullanılarak konvansiyonel MPI hesaplanır. MPI ayrıca, İKZ ve İRZ toplamının, EZ’ye oranlanması ile de hesaplanabilir (Şekil 3). Normal değerler 0.39 ± 0.05 olarak bildirilmiştir. Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarında artar ve bu değer 0.50’yi geçerse anormal kabul edilir.

Konvansiyonel MPI’nin, antrasiklinler ve türevleri (doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantron) gibi günümüzde sık kullanılan, geri dönüşümsüz kardiyomiyopatiye yol açabilen diğer kemoterapötik ajanlar ile ortaya çıkan kardiyotoksisitenin tespitinde kullanılacak bir parametre olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (85, 86).



Şekil 3: Doppler yöntemiyle zaman intervallerinin ölçümü ve konvansiyonel metotla MPI hesaplanması.

Ayrıca, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunda sağ ventrikül konvansiyonel MPI ile kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Sağ ventrikül için de benzer şekilde pulsed Doppler tekniğiyle apikal dört boşluk görüntülerden, triküspit kapakçıkların uç noktalarına ve parasternal kısa eksende sağ ventrikül çıkım yoluna, pulmoner kapakçıkların hemen altına yerleştirilecek sample volumden elde edilecek değerlerle sağ ventrikül konvansiyonel MPI'si hesaplanabilir. Kronik obstruktif akciğer hastalığında, özellikle pulmoner hipertansiyon varlığında SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın sağ ventrikül konvansiyonel MPI'si ile ilişkili olduğu bulunmuştur (87).

MPI'nin SV fonksiyonlarının invaziv ve noninvaziv ölçümleriyle korele olduğu gösterilmiştir (88). MPI, konvansiyonel yöntem ile ölçülebileceği gibi PWDD metodu ile hem SV hemde sağ ventrikül için hesap edilebilir (modifiye Tei indeksi) (Şekil 2). Özellikle pulsed Doppler intervallerine teknik olarak ulaşmanın zor olduğu durumlarda ve artmış kalp hızı değişkenliğinin varlığında MPI konvansiyonel yöntemle yanlış sonuçlar verebilir. Bu durumlarda PWDD tekniği ile hesaplanan MPI (DDMPI), konvansiyonel MPI'ye gayet iyi bir alternatif oluşturmaktadır, dolayısıyla konvansiyonel MPI ve DDMI'nin hasta ve sağlıklı bireylerde birbiriyle uyumlu olduğu belirtilmiştir (89). Doku Doppler ile elde edilen Tei indeksinin EF ve FK ile daha iyi korelasyon gösterdiği, kalp hızı değişkenliğinden fazla etkilenmediği, diğer taraftan konvansiyonel MPI'nin ise kalp hızı değişkenliğinden %15±5 civarında etkilendiği gösterilmiştir (90). Başka bir çalışmada yine konvansiyonel MPI'nin preload ve kalp hızı değişimlerinden minimalde olsa etkilendiği ancak DDMI'nin bu parametrelerden etkilenmediği, bu nedenle klinik çalışmalarda bu yöntemin kullanılmasının daha uygun olduğu gösterilmiştir (91). Ayrıca DDMI'nin kardiyak fonksiyonları değerlendirmede konvansiyonel MPI'ye iyi bir alternatif olduğu, ancak sağlıklı ve kalp yetmezlikli bireylerde DDMI'nin konvansiyonel MPI'ye kıyasla daha yüksek cutoff değerlerine sahip olduğunun göz önünde bulundurulması gerektiği başka bir çalışmada gösterilmiştir (92).

Bizim çalışmamızda amaç, önceden bilinen kardiyotoksisite yönünden predispozan faktörlere sahip olmayan, ilk kez KMTKİ tedavisi alacak olan hastalarda ilaç başlanmadan hemen önce ve tedavinin ikinci ayı bitiminde konvansiyonel ve yeni ekokardiyografik parametreleri kullanarak, erken dönemde gelişebilecek muhtemel kardiyotoksisitenin tespit edilip edilemeyeceğini belirlemektir. Ayrıca bu çalışma, KMTKİ tedavisi alan hastalarda kardiyotoksisiteyi araştırmaya yönelik doku Doppler tekniğinin ve gerek konvansiyonel olarak, gerekse doku Doppler ile elde edilen MPI ölçümlerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmaya, Aralık 2008 ve Aralık 2009 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Onkoloji ve Hematoloji bölümlerinde malignensi tanısı konulan, ilk kez KMTKİ verilmesi planlanan 30 hasta dahil edildi. Bu hastalara tedaviye başlamadan hemen önce ve tedavi başlangıcından 2 ay sonra ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografide hem konvansiyonel hem de PWDD yöntemi aracılığıyla sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri ölçüldü. Daha önceden bilinen KKY ve/veya KKY semptom ve bulguları olan, koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve ciddi kapak hastalığı öyküsü olan, radyoterapi ve kardiyotoksik olduğu kanıtlanmış kemoterapi almış olan ve ayrıca kalp fonksiyonlarını etkilediği bilinen medikal tedavi (Beta bloker, ACE inhibitörü vs) almakta olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi. 28 Kasım 2008 tarih ve 2008/328 sayılı fakülte yerel etik kurulu kararı alındıktan sonra, hastalar bilgilendirilip onaylarının alınması ile birlikte çalışmaya başlandı. Hastaların ve yakınlarının adres ve telefonları kaydedilerek kontrol tarihi öncesinde her hasta tek tek telefonla aranarak haberdar edildi.

3.2. Ekokardiyografi

Ölçümler için ATL HDI-5000 (Advanced Technology Laboratoires Bathel, wash, 2-4 MHZ fazlı transducer) ve Philips Envisor-C ekokardiyografi cihazları kullanıldı. Ekokardiyografi elektrokardiyografi eşliğinde yapıldı. Konvansiyonel ekokardiyografi ve PWDD ölçümleri, sol lateral dekubit pozisyonda standart apikal 2-4 boşluk ve parasternal uzun-kısa aks görüntüleri kullanılarak elde edildi. Kayıtlar hastalar ekspiryumda nefeslerini tutarken alındı. Ölçümler, ardışık üç atımdan elde edilen değerlerin ortalaması alınarak kaydedildi. Hastaların bazal ve kontrol zamanında, ekokardiyografi yapılırken arteriyel kan basınçları ve dakikalık kalp atım hızları ölçüldü.

3.2.1. Konvansiyonel Ekokardiyografi

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda parasternal uzun aks görüntüleme, M-mod görüntüleme ile SV sistol sonu ve diyastol sonu çapları (SVSSÇ ve SVDSC), anteriyor septum ve arka duvar diyastolik kalınlıkları ölçülerek FK hesaplandı. Modifiye simpson yöntemi kullanılarak apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerinden SV sistol-diyastol sonu hacimleri ve SVEF'leri hesaplandı. Parasternal uzun eksen görüntülerinden SV çıkış yolu ölçüldü ve SV atım hacimleri hesaplandı. Bölgesel sistolik

fonksiyonları değerlendirmede Amerikan Ekokardiyografi topluluğunun önerdiği 16-segment modeli esas alındı. Ölçümler teknik olarak elde edilen en iyi 2 ve 4 boşluk görüntülerden ortalama değerler olarak verildi. Apikal 4 boşluk görüntülemeye “pulsed wave Doppler sample volumu” mitral kapakçık uç noktalarına yerleştirilerek transmitral akım örneği kaydedildi. E, A, EDZ değerleri ölçüldü ve E/A oranı hesaplandı. Yine apikal 4 boşluk görüntülemeye sample volum triküspit anülüsüne konularak sistolik pulmoner arter basıncı ölçüldü. A sonu ve E başlangıcı arasındaki süre (a) ölçüldü. Apikal uzun eksen görüntülerde “pulsed wave Doppler sample volumu” SV çıkış yolu akımına paralel olacak şekilde yerleştirildi. SV ejeksiyon zamanı (b) hesaplandı. Elde edilen a ve b değerleriyle “a-b/b” formülü kullanılarak konvansiyonel MPI hesaplandı. Apikal 5 boşluk görüntüde sample volum, mitral ve aort kapaklar arasına yerleştirilerek İKZ ve İRZ değerleri ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüden sample volümü, en iyi görüntülenen pulmoner venin yaklaşık 1 cm içerisine yerleştirilerek pulmoner ven akımları elde edildi ve Ps/Pd oranı hesaplandı. Ayrıca atriyal A dalga süresi ile pulmoner atriyal rever akım (Ra) süresi farkı hesaplandı.

3.2.2. Doku Doppler Görüntüleme

Ölçümler için apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri kullanıldı. Pulsed wave doku Doppler görüntüleri; septum, lateral, anterior, inferior duvarların mitral anülüsüne sample volum yerleştirilerek elde edildi. Her bir segmentin Sm, Em, Am hızları ölçüldü. Her bir duvar için Em/Am ve mitral E/Em oranları hesaplandı. Her bir duvarın İKZ, EZ ve İRZ değerleri ölçüldü. Tüm elde edilen bu değerler kullanılarak SV ortalama Sm (Sm-ort), Em/Am (Em/Am-ort) ve mitral E/Em (E/Em-ort) değerleri hesaplandı. Her bir duvar için DDMPİ, “(İKZ + İRZ)/ EZ” formülü kullanılarak hesaplandı. Dört duvarın ortalaması, SV DDMPİ ortalaması (DDMPİ-ort) olarak verildi. Bazal ve kontrol ekokardiyografi kayıtları iki farklı kişi tarafından daha önceki değerler bilinmeden kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 15.0 paket (SPSS Inc. Chicago, Illinois) programına girildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Bazal ve tedavi sonrası değişimlerin analizi için ‘paired samples t’ testi kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve sonuçlar tablolar yardımı ile gösterildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda ilk kez KMTKİ tedavisi alacak olan 30 maligniteli hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların 17'si kadın (%57) iken 13'ü erkekti (%43). Hastaların yaş ortalaması 49±16 (median 52; minimum:22, maksimum:76) idi. Hastalardan sadece 3'ü (%10) aktif sigara içicisiyken, 27'si (%90) sigara içmiyordu ve bunların çoğu ya hiç sigara içmemiş (%66) ya da 5 ay ile 10 yıl arası değişen sürelerde sigarayı bırakmış olan (%23) hastalardı. Hastaların bilinen malignite süreleri 116±19 gün (median 72; minimum: 15, maksimum: 350) idi.

Hastaların bazı demografik özellikleri, klinik tanıları (Tablo 4) ve kullanılan kemoterapötik ajanlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 5). Bütün hastalar planlanan kontrol süresinde tekrar ekokardiyografik olarak değerlendirilmiştir. 2 aylık tedaviyi hastalar gayet iyi tolere ettiler ve tedavi süresince klinik olarak farkedilir kardiyak komplikasyon gelişmedi.

Tablo 4. Hastaların genel klinik özellikleri

	<i>Değer</i>
<i>Cinsiyet (kadın: erkek)</i>	17:13
<i>Yaş (yıl)</i>	49±16
<i>Kontrol Ekokardiyografi zamanı (gün)</i>	62±1
<i>Bilinen malignite süresi (gün)</i>	116±19
<i>Aktif Sigara kullanımı</i>	3 (%3)
<i>Malignite tipi</i>	
<i>KML</i>	7 (%23,3)
<i>Akciğer kanseri</i>	6 (%20)
<i>HSK</i>	6 (%20)
<i>KLL</i>	4 (%13,3)
<i>RHK</i>	3 (%10)
<i>ALL</i>	2 (%6,7)
<i>GİST</i>	1 (%3,3)
<i>Pankreas kanseri</i>	1 (%3,3)

Tablo 5. Uygulanan kemoterapötikler.

<i>Kemoterapötik ajan</i>	<i>Hasta sayısı</i>
<i>İmatinib</i>	14 (%46,7)
<i>Erlotinib</i>	7 (%23,3)
<i>Sorafenib</i>	6 (%20)
<i>Sunitinib</i>	3 (%10)

4.1. Konvansiyonel Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan hastaların hepsinde yapılan bazal konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirme normaldi. Tedavi sonrası SVDSÇ ve SVSSÇ’de artış olmakla beraber istatistikî anlamlılığa ulaşmadı. Septum ve arka duvar kalınlığında değişiklik olmadı. Ayrıca aort ve sol atriyum çaplarında da bazal ve kontrol ekokardiyografik değerlendirmede anlamlı değişiklik saptanmadı. Kemoterapinin 2. ayında elde edilen FK değerinde istatistikî anlamlılığa ulaşan değişiklik saptanmadı.

Ortalama SV sistol sonu hacmi (SVSSH-ort) ve diyastol sonu hacimlerinde (SVDSH-ort), 2. ay sonunda bazal değerlere göre artış saptandı ancak SVSSH-ort’deki artış istatistikî anlamlılığa ulaşırken SVDSH-ort’deki artış anlamlılığa ulaşmadı. Yine modifiye Simpson metoduyla hesaplanan ortalama SVEF (SVEF-ort) değerinde de tedavinin 2. ayında istatistikî olarak anlamlı bir azalma görülmesine rağmen elde edilen değer normal sınırlardaydı.

Diyastolik disfonksiyon göstergelerinden E hızı ve E/A oranında istatistikî anlamlılığa ulaşan değişiklik saptanmadı. EDZ’de uzama tespit edilmesine rağmen bu değer de anlamlı değildi. Doppler ile ölçülen İRZ’de ise istatistikî olarak anlamlı uzama oldu. Ayrıca atriyal A dalga süresi ile Ra süresi farkında ve Ps/Pd oranında, bazal ve 2. ay değerleri arasında istatistikî anlamlılık saptanmadı.

Kontrolde konvansiyonel yöntemle hesaplanan MPI’de hafif artış tespit edildi ancak istatistikî anlamlılığa ulaşmadı. Doppler yöntemi ile hesaplanan SV atım hacmi istatistikî olarak anlamlı azaldı. Tedavi öncesi ve sonrası konvansiyonel ekokardiyografi aracılığıyla elde edilen parametreler tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması.

	Bazal Ortalama±SS	Tedavi sonrası Ortalama±SS	p değeri
<i>SVDSÇ (cm)</i>	4,5±0,4	4,6±0,4	<i>AD</i>
<i>SVSSÇ (cm)</i>	2,6±0,4	2,7±0,4	<i>AD</i>
<i>FK</i>	43,1±5,9	43±6	<i>AD</i>
<i>PAB Sistolik (mmHg)</i>	28±5,7	29±6,7	<i>AD</i>
<i>SKB (mmHg)</i>	126±7	127±6	<i>AD</i>
<i>DKB (mmHg)</i>	81±6,6	82±6	<i>AD</i>
<i>Kalp atım sayısı/dk</i>	88±13	87±12	<i>AD</i>
<i>SVSSH-ort (ml)</i>	34,5± 9	37± 11	0,007
<i>SVDSH-ort (ml)</i>	98± 25	98±25	<i>AD</i>
<i>SVEF-ort</i>	64±3	62±4	0,000
<i>E hız (cm/sn)</i>	70±13	71±13	<i>AD</i>
<i>A hız (cm/sn)</i>	81±18	82±20	<i>AD</i>
<i>E/A</i>	0,95±0,36	0,96±0,35	<i>AD</i>
<i>EDZ (msn)</i>	181±33	182±32	<i>AD</i>
<i>İRZ (msn)</i>	73±16	76±16	0,03
<i>İKT (msn)</i>	60±9	63±12	<i>AD</i>
<i>Atım hacmi</i>	67±13	61±13	0,000
<i>A-Ra (dalga süresi farkı)</i>	19±13	18±11	<i>AD</i>
<i>Ps/Pd</i>	1,19± 0,42	1,13±0,37	<i>AD</i>
<i>MPI</i>	52±8	54±10	<i>AD</i>

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, PAB: Pulmoner arter basıncı

p değeri <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

SS: Standart sapma, *AD*: İstatistiksel anlamlı değil (*p*>0.05)

4.2. Doku Doppler Görüntüleme

Çalışmaya alınan hastalarda sol ventrikül için lateral, interventriküler septum, anterior ve inferior olmak üzere dört duvardan doku Doppler analizleri yapıldı. Dört duvarın hepsinde tedavinin ikinci ayında elde edilen Sm değerlerinde bazal değerlere göre düşme saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı düşme sadece lateral duvar Sm değerinde gözlemlendi. Yine dört duvarın Em değerlerinde bazal değerlere kıyasla hafif düşme saptanmasına karşın bunların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca dört duvarın Am değerlerindedeki bazal ve tedavi sonrası elde edilen ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi. Diyastolik fonksiyon göstergelerinden bu dört duvardan elde edilen E/Em değerlerinde de istatistikî olarak anlamlı değişiklik elde edilmedi. Em/Am değerinde anterior duvarda bazale göre kontrolde yapılan ölçümlerde istatistikî olarak anlamlı düşme saptanırken, diğer üç duvarda anlamlı değişiklik saptanmadı. SV'nin dört duvarından elde edilen doku Doppler parametrelerinin karşılaştırması tablo 7'de gösterilmiştir.

SV lateral, interventriküler septum, anterior DDMPİ ölçümlerinde bazal ve 2 aylık tedavi sonrası elde edilen değerler arasında istatistikî olarak anlamlı fark gözlenmezken, inferior duvar ortalama DDMPİ 2 aylık tedavi sonrasında anlamlı arttı. SV duvarlarının DDMPİ değerleri ayrıntılı olarak Tablo 8'de gösterilmiştir.

SV için hesaplanan Sm-ort ve Em-ort hızlarında 2 aylık tedavi sonrası değerlerde azalma olmasına karşın bu değerler istatistikî anlamlılığa ulaşmadı. Em/Am-ort, E/Em-ort ve DDMPİ-ort değerlerinde ise tedavi sonrası artış gözlemlendi ancak bunlarda istatistikî olarak anlamlı değillerdi. SV ortalama doku Doppler parametrelerinin karşılaştırması tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Sol ventrikül duvarlarının doku Doppler parametrelerinin karşılaştırılması

	Bazal Ortalama±SS	Tedavi sonrası Ortalama±SS	p değeri
<i>Septal Sm (cm/sn)</i>	10,6± 2,3	10,1±2,1	AD
<i>Septal Em (cm/sn)</i>	9,4±2,7	9,1±2,9	AD
<i>Septal Am (cm/sn)</i>	10,8±2,5	11,6±2,8	AD
<i>Septal Em/Am</i>	0,92±0,41	0,84±0,42	AD
<i>Septal E/Em</i>	7,9±1,9	8,5±2,6	AD
<i>Lateral Sm (cm/sn)</i>	12,8±2,9	11,6±2,3	0,004
<i>Lateral Em (cm/sn)</i>	11,9±4,1	11,2±3,5	AD
<i>Lateral Am (cm/sn)</i>	13,2±2,7	13±2,9	AD
<i>Lateral Em/Am</i>	0,96±0,51	0,91±0,45	AD
<i>Lateral E/Em</i>	6,2±2,1	6,7±2,9	AD
<i>Anteriyor Sm (cm/sn)</i>	11,2±2,8	10,8±2,6	AD
<i>Anteriyor Em (cm/sn)</i>	10,5±4	9,9±3,2	AD
<i>Anteriyor Am (cm/sn)</i>	11,3±2,5	11,5±2,3	AD
<i>Anteriyor Em/Am</i>	0,99± 0,49	0,90 ± 0,41	0,03
<i>Anteriyor E/Em</i>	7,5±2,3	7,9±3,2	AD
<i>İnferiyor Sm (cm/sn)</i>	11,7±2,2	11,1±2,3	AD
<i>İnferiyor Em (cm/sn)</i>	10,6±3,6	10,4±3,4	AD
<i>İnferiyor Am (cm/sn)</i>	13,9±3,1	13,3±2,9	AD
<i>İnferiyor Em/Am</i>	0,79±0,33	0,79±0,31	AD
<i>İnferiyor E/Em</i>	7,3±2,4	7,5±2,8	AD

p değeri <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

SS: Standart sapma, AD: İstatistiksel anlamlı değil (*p*>0.05)

Tablo 8. Sol ventrikül duvarlarının DDMPİ değerlerinin karşılaştırılması

	Bazal Ortalama±SS	Tedavi sonrası Ortalama±SS	p değeri
<i>Septal DDMPİ</i>	54,8 ± 8,4	55,8 ± 8,5	<i>AD</i>
<i>Lateral DDMPİ</i>	52,8 ± 7,1	54,9 ± 7,2	<i>AD</i>
<i>Anteriyor DDMPİ</i>	55,2 ± 8,1	55,4 ± 7,6	<i>AD</i>
<i>İnferiyor DDMPİ</i>	53,7 ± 7,4	56,4 ± 7,7	0,03

p değeri <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

SS: Standart sapma, *AD*: İstatistiksel anlamlı değil ($p>0.05$)

Tablo 9. Sol ventrikül ortalama doku Doppler parametrelerinin karşılaştırılması

	Bazal Ortalama±SS	Tedavi sonrası Ortalama±SS	p değeri
<i>Sm-ort (cm/sn)</i>	11,4 ± 2,2	10,9 ± 2,1	<i>AD</i>
<i>Em-ort (cm/sn)</i>	10,4 ± 3,2	10 ± 2,9	<i>AD</i>
<i>Em/Am-ort</i>	0,95 ± 0,39	0,91 ± 0,97	<i>AD</i>
<i>E/Em-ort</i>	7,4 ± 1,8	7,8 ± 2,6	<i>AD</i>
<i>DDMPİ-ort</i>	53,3 ± 6,5	54 ± 6,8	<i>AD</i>

SS: Standart sapma, *AD*: İstatistiksel anlamlı değil ($p>0.05$)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda ilk kez KMTKİ tedavisi verilen hastalarda bazal ve 2. ayın sonundaki değerler karşılaştırıldığında; konvansiyonel yöntemle elde edilen İRZ ve SVSSH ort. değerlerinde istatistiki olarak anlamlı artış, SVEF ortalama değerinde ve SV atım hacminde ise anlamlı azalma tespit edildi. Doku Doppler görüntüleme; anterior duvar Em/Am değerinde anlamlı düşme saptandı. Ayrıca gerek ayrı ayrı SV dört duvarından elde edilen Sm değerlerinde, gerekse bunların ortalamalarını yansıtan Sm-ort. değerinde düşme saptanmasına rağmen bu düşüş sadece SV lateral duvar Sm değeri için istatistiki anlamlılığa ulaştı. Yine DDMPİ ölçümlerinde, sadece inferior duvar DDMPİ değerinde anlamlı artış saptanırken diğer 3 duvar DDMPİ değerlerinde ve konvansiyonel yöntemle elde edilen MPİ değerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Kerkela ve ark. yaptıkları bir çalışmada daha önceden bilinen koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabet gibi predispozan faktörleri olan 10 hastada ilk kez verilen KMTKİ tedavisi ile ciddi kalp yetmezliği ve SV sistolik disfonksiyonunun geliştiğini ortaya koymuşlardır (24). Midgley ve ark. başka bir çalışmada KMTKİ alan hastaların yaklaşık %1,3'ünde SVEF değerinde en az %20 düzeyinde düşme olduğunu ve SVEF değerindeki bu düşüşün hastaların %68'inde tedavinin ilk 9 haftası içinde meydana geldiğini, sıklıkla asemptomatik, nonprogresif ve genellikle geri dönüşümlü olduğunu gözlemlemişlerdir (46). Chu ve ark. GİST'li KMTKİ alan hastalarda yaptıkları prospektif bir çalışmada hastaların yaklaşık %20'sinde SVEF değerinin %50'nin altına düştüğünü, bu hastaların %2'sinde SVEF'deki azalmanın %20'den daha fazla olduğunu ve bu hastaların %8'inde semptomatik KKY geliştiğini saptamışlardır (23). Khakoo ve ark., bir retrospektif çalışmada KMTKİ alan hastaların %2,7'sinde tedaviden hemen sonra (ortalama 22 gün) KKY geliştiğini, bunun verilen KMTKİ'ye sekonder ortaya çıkan hipertansiyon ile ilişkili olduğunu ve ayrıca bu kardiyotoksisitenin KMTKİ tedavisinin sonlandırılmasına rağmen tamamen düzelmediğini göstermişlerdir (35). Telli ve ark., buna benzer başka bir çalışmada ise TKİ tedavisi verilen hastalardaki KKY (ortalama gelişme süresi 22–435 gün arası) oranını % 15 olarak belirtmişlerdir (93). Motzer ve ark., KMTKİ tedavisi alan hastalarda yaptıkları yaklaşık 6 aylık takipte, %10 oranında SV sistolik disfonksiyonu geliştiğini ve hastaların %2'sinde EF'nin %40'ın altına düştüğünü ancak hiçbir hastada semptomatik KKY gelişmediğini tespit etmişlerdir (33).

Bu çalışmaların tamamında kardiyotoksisite, konvansiyonel ekokardiyografi veya radyonüklid görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardaki

kardiyotoksisite sıklığının nisbeten fazla oluşu otörler tarafından; hasta grubunun nonselektif olarak belirlenmesi, hastaların daha önceden bilinen kardiyak risk faktörlerine sahip olmaları ve daha önceden kardiyotoksik olduğu bilinen başka kemoterapötik tedavi almış olmalarına bağlanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise yaklaşık 8 haftalık (ort.62±1 gün) tedavi sonunda SVEF ort. ve SV atım hacmi değerlerinde istatistiki olarak anlamlı azalma saptanmasına rağmen bu azalma yaklaşık olarak SVEF ort. için %3,5, SV atım hacmi için ise %11 düzeyindeydi. Ancak hastalarda tedavinin 2. ayı sonunda elde edilen değerler hala normal sınırlar içerisindeydi. Bu nedenle hastalarda herhangi bir klinik veya hemodinamik bozukluk tespit edilmedi. 2 aylık tedavi sonrası hastalarda konvansiyonel yöntemle saptanan bu SV sistolik fonksiyon bozukluğunun hafif oluşu muhtemelen, daha önce bahsedildiği gibi, çalışmaya dahil edilen hastalarda kardiyotoksisite yönünden predispozan faktörlerin başlangıçta elimine edilmesine bağlıydı. Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olduğu düşünülürse, sonuçların rastlantısal olma ihtimalide göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer taraftan, daha önce yapılan çalışmalarda SV disfonksiyonu değerlendirilirken ortalama takip süreleri 1 ay ile 16 ay arasında değişirken, bizim çalışmamızda bu zaman dilimi yaklaşık olarak 2 ay gibi kısa sayılabilecek bir süre idi. Ancak, takip süresi uzadığı takdirde gerek klinik gerekse hemodinamik bozukluğa yol açabilecek daha belirgin bir kardiyotoksisite gelişme ihtimalinin hala söz konusu olabileceği düşüncesindeyiz.

Doku Doppler görüntüleme son zamanlarda kullanıma giren yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir tanı yöntemidir. KMTKİ tedavisi alan hastalarda doku Doppler tekniğini kullanarak kardiyotoksisiteyi araştırmaya yönelik literatürde şimdiye kadar yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda doku Doppler ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametrelerinden E/Em ort. oranında anlamlı olmayan bir artış, yine Em/Am ort. değerinde anlamlı olmayan bir azalma tespit edildi ancak yapılan segmenter analizlerde anterior duvar Em/Am değerindeki azalma istatistiki olarak anlamlıydı. Ayrıca, SV dört duvarından ayrı ayrı elde edilen Em ve aynı zamanda SV Em ort. değerlerinde anlamlı olmayan düşme tespit edildi. SV relaksasyonunu yansıtan Em hızındaki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken göstergelerinden biridir (94). E/Em oranındaki artışın SV doluş basıncındaki artış ile korele olduğu (82) diğer taraftan Em/Am oranının SV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progresif olarak küçüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (83). Sistolde kaydedilen Sm değeri ise

SVEF'yi yansıtmaktadır ve SVEF'si normal olsa bile hafif bozulmuş SV sistolik fonksiyonlarının en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (61). Kardiyotoksik kemoterapötik ajanlardan antrasiklin tedavisi sonrası erken (1-3 ay) ve geç dönemde (3,5 yıl) kalp fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada posteriyor ve lateral duvarlardan ölçülen Sm ve Em hızlarında hem erken hem de geç dönemde anlamlı azalma gösterilmiştir (95). Bizim çalışmamızda SV dört duvarı için segmenter analiz yapıldığında, dört duvarın hepsinde tedavinin ikinci ayında elde edilen Sm değerlerinde ve bunların ortalaması ile elde edilen Sm ort. değerinde, bazal değerlere göre düşme saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı düşme sadece lateral duvar Sm değerinde gözlemlendi. Bizim çalışmamızdaki hasta sayısının az ve takip süresinin kısa oluşu çalışmanın kısıtlayıcı faktörleri olarak göz önüne alındığında, doku Doppler tekniği ile saptanacak olan bu yeni sistolik ve diyastolik disfonksiyon göstergeleri, daha fazla hasta sayılı ve takip süresinin uzun tutulacağı çalışmalarda, tedavinin ilerleyen dönemlerinde bazı hastalarda gelişebilecek kardiyotoksitesinin erken tespit edilmesi açısından yönlendirici olabilir kanaatindeyiz.

Konvansiyonel MPI, SV'nin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını bir arada gösteren bir parametredir. MPI'nin, SV fonksiyonlarının invaziv ve noninvaziv olarak yapılan diğer ölçümleriyle korele olduğu gösterilmiştir (88). MPI'nin dilate kardiyomyopati, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyopulmoner hastalıkların prognozunu tayin etmede kullanılmasına dair veriler elde edilmiştir (96, 97). Yazarlar, subklinik kardiyotoksitesiyi saptamada MPI'nin standart ekokardiyografik ölçümlerden daha hassas bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Doku Doppler yöntemi ile hesaplanan DDMPİ ise, kalp hızı değişikliğinden konvansiyonel MPI'ye göre daha az etkilenmektedir (90). Görüntülerin kolay elde edilebilir olması da ayrı bir avantaj olarak görünmektedir. Sonuçta konvansiyonel MPI ve DDMPİ'nin hasta ve sağlıklı bireylerde birbiriyle uyumlu olduğu belirtilmiştir (89).

Konvansiyonel MPI'nin antrasiklin kardiyotoksitesinin tespitinde de kullanılabilir bir metod ve parametre olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Eidem ve ark. kanserli çocuk hastalarda doksorubisin tedavisinden ortalama 2 yıl sonra konvansiyonel MPI'de artış saptamış ve artan antrasiklin dozu ile konvansiyonel MPI arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (98). Erişkin hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise doksorubisin tedavisi sonrası konvansiyonel MPI'deki değişimin artan antrasiklin dozuyla korele olduğu

gösterilmiştir (99). Ancak, TKİ ile MPI arasında böyle bir bağlantı halihazırda elimizde bulunan verilerle henüz söz konusu değildir.

Mevcut çalışmamız KMTKİ tedavisi sonrası hastalarda oluşabilecek kardiyotoksisiteyi göstermede konvansiyonel ve DDMPİ'nin kullanıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda gerek konvansiyonel, gerekse SV dört duvar ortalamasının alındığı DDMPİ ort. değerlerinde 2 aylık tedavi sonrasında istatistiki olarak anlamlı olmayan artış saptanırken yapılan segmenter analizler sadece inferior duvar DDMPİ değerindeki artış istatistiki olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızdaki kontrol süresinin nisbeten kısa olduğu ve literatürde bu hastalardaki kardiyotoksisiteyi araştırmaya yönelik MPI'nin kullanılmamış olduğu göz önünde bulundurulduğunda, konvansiyonel ve DDMPİ değerlerinde saptanan bu artış devam eden tedavi sürecinde, bazı hastalarda olası kardiyotoksisite gelişimi açısından ipuçları niteliği taşıyabilir. Çünkü bu hastalarda MPI ile erken saptanacak subklinik miyokardiyal hasarın prognostik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir. Özellikle de EF gibi rutinde kullanılan SV fonksiyon parametrelerinin henüz etkilenmediği asemptomatik hastalarda, erken kardiyak hasarı saptayacak ve ilerideki tedaviyi şekillendirecek monitorizasyon tekniklerine ihtiyaç duyulması, MPI ve doku Doppler parametreleri gibi yeni ekokardiyografik tekniklerin önemini bir kat daha arttırmaktadır. Günümüzde kardiyak hasarı değerlendirmede sıklıkla radyonüklid ve/veya ekokardiyografi aracılığıyla elde edilen SVEF parametresi kullanılmaktadır. Fakat erken dönemde SVEF'si belirgin olarak bozulmadığı için kardiyak hasarın tespiti zorlaşmaktadır. Bu, büyük oranda kardiyak hasar kritik bir noktaya ulaşınca kadar SVEF'sinde fark edilir bir değişiklik olmamasından kaynaklanmaktadır. Zaten bu noktadan sonra klinik kötüleşme hızla ilerlemektedir.

Klinik onkoloji ve hematoloji pratiğinde, TKİ tedavisi başlanan hastalarda tedavi süresi, hastalık remisyona girdikten sonra moleküler, sitopatolojik ve histolojik olarak tam iyileşme sağlanıncaya kadar devam etmektedir. Özellikle hematolojik malignite tanısı konulan bazı hastalarda tedavi yıllarca sürebilmektedir. Dolayısıyla, bu tedavi rejiminin uygulanacağı hasta gruplarında, tedavi süresinin uzaması söz konusu olduğunda, takip sürecinde SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında erken dönemde saptanacak anlamlı bozulmaların, tedavinin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek, TKİ ile indüklenen muhtemel kardiyotoksisite için uyarıcı olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Kontrol grubunun olmayışı, hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa oluşu bu çalışmanın başlıca kısıtlayıcı faktörleriydi. Bu nedenle elde edilen sonuçlarda raslantısal bulguların olabileceği düşünülebilir. Ayrıca TKİ tedavisi verilen hastalarda ortaya çıkabilecek kardiyotoksisitenin, bu ilaçların sınıf etkilerinin yanı sıra her bir TKİ molekülü için etkilediği farklı moleküler hedefler göz önüne alındığında ayrı ayrı değerlendirilmesi çalışmanın anlamlılığını arttıracaktı. Ancak çalışmaya dahil edilen hasta sayısı yeterli olmadığından çalışmada verilen farklı KMTKİ'ler için ayrı ayrı kardiyotoksisite açısından subgrup analizleri yapılamadı.

6.SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda, kardiyotoksik olduklarına dahil verilerin hergün biraz daha arttığı KMTKİ'ler ile tedavi edilecek olan vakalarda tedavi öncesi yapılan değerlendirmede, daha önceden bilinen koroner arter hastalığı, HT, diyabet, kalp yetmezliği ve kardiyotoksik olduğu bilinen kemoterapi almış olma vs. gibi kardiyotoksisite yönünden predispozan faktörlere sahip olmayan hasta grubunda kısa tedavi intervallerinde bu ajanların güvenle kullanılabilmesi söylenebilir. Ancak, tedavi süresinin çok uzayabileceği göz önüne alındığında, gerek konvansiyonel gerekse doku Doppler tekniği ile yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerde elde ettiğimiz veriler, risk faktörlerinin dışlandığı hastalarda bile her şeye rağmen KMTKİ ile ilişkili ilerde klinik veya subklinik kardiyotoksisite gelişebileceği ve tedavinin devam eden periodunda dikkatli olunması gerektiği hususunda ipuçları niteliği taşımaktadır. Çalışmamız, KMTKİ alan hastalarda doku Doppler tekniğinin kullanıldığı ve 2 aylık tedavi sonunda bu teknik ile; lateral duvar Sm değerinde ve anterior duvar Em/Am değerinde istatistiki anlamlı azalma, diğer taraftan inferior duvar DDMPİ değerinde ise anlamlı artışın tespit edildiği, literatürde şimdiye kadar yapılmış olan tek çalışma olması açısından önemlidir. Elde edilen bu ilk veriler, bu metodun KMTKİ tedavisi süresince kardiyak fonksiyonların erken ve doğru değerlendirilmesine, ayrıca kardiyotoksisite gelişme ihtimali olan hastalarda tedavinin kesilmesi, değiştirilmesi veyahut kardiyoprotektif tedavinin başlanma zamanının belirlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu düşüncemizin desteklenebilmesi için daha uzun süre takipli, daha fazla sayıda hasta içeren klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

7. ÖZET

Tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarda sol ventrikül sistolik-diyastolik fonksiyonlarının konvansiyonel ve yeni ekokardiyografik parametrelerle değerlendirilmesi.

Amaç: İlk kez küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavisi alacak hastalarda konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografik değerlendirme ile bu sınıftaki ilaçlara bağlı muhtemel gelişebilecek kardiyotoksisiteyi erken dönemde belirlemek, böylece kardiyotoksisitenin önlenmesi ve tedavisi konusunda hasta takibini sağlayabilmektir

Materyal ve Metod: Çalışmaya malignensi tanısı konulan, kardiyotoksisite yönünden bilinen risk faktörlerinin dışlandığı ve ilk kez küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörü verilmesi planlanan 30 hasta (kadın-erkek oranı, 17:13; ortalama yaş, 49±16 median 52; minimum:22, maksimum:76 yıl) dahil edildi. Bütün hastalara tedaviye başlamadan hemen önce ve tedavi başlangıcından 2 ay sonra, hem konvansiyonel hemde kardiyak fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri saptamada hassas bir yöntem olan doku Doppler görüntüleme tekniği kullanılarak ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Ayrıca ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirme amacıyla, konvansiyonel ekokardiyografi ile elde edilen miyokardiyal performans indeksi (MPİ) ve doku Doppler ile elde edilen MPİ (DDMPİ) ölçümleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hastalarda bazal ve 2. ayın sonundaki değerler karşılaştırıldığında; konvansiyonel yöntemle elde edilen SVSSH ort. değerinde anlamlı artış, SVEF ort. değerinde (64±3, 62±4, p=0,000) ve SV atım hacminde (67±13, 61±13, p=0,000) ise anlamlı azalma tespit edildi. Doku Doppler görüntülemesinde ise anterior duvar Em/Am değerinde anlamlı düşme (0,99± 0,49, 0,90 ± 0,41, p=0,03) saptandı, ayrıca Sm değerinde gerek ayrı ayrı SV dört duvarında, gerekse bunların ortalamalarını yansıtan Sm ort. değerinde düşme saptanırken, bu düşüş sadece lateral duvar Sm değeri için istatistiki anlamlılığa ulaştı (12,8±2,9, 11,6±2,3, p=0,004). Sadece inferior DDMPİ değerinde anlamlı artış (53,7±7,4, 56,4 ± 7,7, p=0,03) saptanırken, diğer 3 duvar DDMPİ ve konvansiyonel yöntemle elde edilen MPİ değerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Sonuç: Elde ettiğimiz veriler: 1- Kardiyotoksisite yönünden predispozan faktörlere sahip olmayan hasta grubunda kısa tedavi intervallerinde bu ajanların güvenle kullanılabilceğini, 2-Risk faktörlerinin dışlandığı hastalarda bile her şeye rağmen KMTKİ ile ilişkili ilerde klinik veya subklinik kardiyotoksisite gelişebileceğini ve tedavinin devam eden periodunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: TKİ, Ekokardiyografi, Doku Doppler, MPİ, DDMPİ

8. ABSTRACT

Assessment of systolic-diastolic functions of left ventricle with conventional and recent echocardiographic parameters in patients administered tyrosine kinase inhibitor.

Objective: The aim of this study is to determine possible cardiotoxicity to occur during this kind of therapy in an early phase in patients to be administered tyrosine kinase inhibitors (TKIs) treatment for the first time, by using conventional and tissue Doppler imaging echocardiography. And in this manner, we thought that we may provide adequate health care for preventing or treating this cardiotoxicity.

Material and Methods: Thirty consecutive patients (female-to-male ratio, 17:13; mean age, 49 ± 16 years, median:52; minimum:22; maximum:76 years) who met the exclusion criterias and were diagnosed as having malignancy were enrolled in this study. All patients underwent conventional echocardiography and tissue Doppler imaging (TDI), a very accurate technique for detecting minimal changes in cardiac function, shortly before the treatment and after nearly 2 months while the therapy was going on. In addition, the Myocardial Performance Index (MPI) obtained by conventional echocardiography and also obtained by TDI technique were used to evaluate left ventricular (LV) systolic and diastolic functions.

Results: In our study, statistically significant increase occurred in mean LV end systolic volum (LVESV) value. However, there was significant decrease in both mean LV ejection fraction and LV stroke volum values (64 ± 3 , 62 ± 4 , $p=0,000$ and 67 ± 13 , 61 ± 13 , $p=0,000$, respectively). Anterior wall Em/Am ratio measured by using the TDI technique was significantly decreased at the end of two months ($0,99 \pm 0,49$, $0,90 \pm 0,41$, $p=0,03$). In addition, decreases were determined in Sm values obtained from all of four LV walls and also in mean Sm value, but this decrease was significant only for the lateral wall Sm measurement ($12,8 \pm 2,9$, $11,6 \pm 2,3$, $p=0,004$). Although inferior wall DDMPI value was significantly increased ($53,7 \pm 7,4$, $56,4 \pm 7,7$, $p=0,03$), no significant changes were observed in other MPI values obtained by both conventional and TDI methods.

Conclusions: Our data suggest that; 1-TKI therapy can safely administer to the patients not having predisposing factors for cardiotoxicity in short treatment interval, 2- even in these patients, small molecule TKIs may cause subtle or clinically significant cardiotoxicity in following treatment period, so the clinicians should always take into consideration this possibility.

Keywords: TKI, Echocardiography, Tissue Doppler, MPI, DDMPI

9. KAYNAKLAR

1. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353:172–87.
2. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 28–39.
3. Griffith J, Black J, Faerman C, Swenson L, Wynn M, Lu F et al. The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain. *Mol Cell* 2004; 13: 169–78.
4. Schlessinger, J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211–25.
5. Van Etten RA. c-Abl regulation: a tail of two lipids. *Curr Biol* 2003; 13: 608–10.
6. Smith KM, Yacobi R, Van Etten RA. Autoinhibition of Bcr-Abl through its SH3 domain. *Mol Cell* 2003; 12: 27–37.
7. Nakao M, Yokota S, Iwai T, Kaneko H, Horiike S, Kashima K et al. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 1911–8.
8. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–39.
9. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:13306–11.
10. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004; 305: 1163–7.
11. Wells, A. EGF receptor. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 637–43.
12. Arteaga CL, Khuri F, Krystal G, Sebti S. Overview of rationale and clinical trials with signal transduction inhibitors in lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 15–26.
13. Kottaridis PD, Gale RE, Langabeer SE, Frew ME, Bowen DT, Linch DC. et al. Studies of FLT3 mutations in paired presentation and relapse samples from patients with acute myeloid leukemia: implications for the role of FLT3 mutations in leukemogenesis, minimal residual disease detection, and possible therapy with FLT3 inhibitors. *Blood* 2002; 100: 2393–8.
14. Watanabe D, Ezoe S, Fujimoto M, Kimura A, Saito Y, Nagai H et al. Suppressor of cytokine signalling–1 gene silencing in acute myeloid leukaemia and human haematopoietic cell lines. *Br J Haematol* 2004; 126: 726–35.
15. Kwak EL, Sordella R, Bell DW, Godin-Heymann N, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7665–70.
16. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14; 353: 172–87.

17. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab.* 2009; 10: 470–81.
18. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation.* 2008; 118: 84–95.
19. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR et al.: Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1363–69.
20. Sica DA: Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1329–31.
21. Maitland ML: Cardiovascular toxicity of new agents. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6: 657–59.
22. Chen MH, Kerkela R, Force T: Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008; 118: 84–95.
23. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370:2011–2019.
24. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12: 908–16.
25. Khan MA. Effects of myotoxins on skeletal muscle fibers. *Prog Neurobiol* 1995; 46: 541–60.
26. Dick JR, Lopaschuk GD. AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: Enemy or ally? *J Physiol* 2006; 574: 95–112.
27. Steinberg SF. Distinctive activation mechanisms and functions for protein kinase C delta. *Biochem J* 2004; 384: 449–59.
28. Li B, Wang X, Rasheed N, Hu Y, Boast S, Ishii T, et al. Distinct roles of c-Abl and Atm in oxidative stress response are mediated by protein kinase C delta. *Genes Dev* 2004; 18: 1824-37.
29. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.
30. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: A randomized phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 5143–50.
31. Quintas-Cardama A, Cortes J. Nilotinib therapy in chronic myelogenous leukemia. *Drugs Today* 2007; 43: 691–702.
32. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–38.
33. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
34. Hsieh PC, MacGillivray C, Gannon J, Cruz FU, Lee RT. Local controlled intramyocardial delivery of platelet-derived growth factor improves postinfarction ventricular function without pulmonary toxicity. *Circulation* 2006; 114: 637–44.

35. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: A multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008; 112: 2500–8.
36. Van der Veldt AA, Boven E, Helgason HH, van Wouwe M, Berkhof J, de Gast G, et al. Predictive factors for severe toxicity of sunitinib in unselected patients with advanced renal cell cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 259–65.
37. Lenihan DJ: Tyrosine kinase inhibitors: Can promising new therapy associated with cardiac toxicity strengthen the concept of teamwork? *J Clin Oncol* 2008; 26: 5154–55.
38. Bayer Pharmaceuticals. Nexavar (sorafenib) prescribing information: 2009. Available from: <http://www.univgraph.com/bayer/inserts/nexavar.pdf>
39. Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: A review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist* 2007; 12: 426–37.
40. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
41. Sablin MP, Bouaita L, Balleguier C, Gautier J, Celier C, Balcaceres JL, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5038–47
42. Mego M, Reckova M, Obertova J, Sycova-Mila Z, Brozmanova K, Mardiak J. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1906–7.
43. Muslin AJ. Role of raf proteins in cardiac hypertrophy and cardiomyocyte survival. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 225–9.
44. Yamaguchi O, Watanabe T, Nishida K, Kashiwase K, Higuchi Y, Takeda T, et al. Cardiac-specific disruption of the c-raf-1 gene induces cardiac dysfunction and apoptosis. *J Clin Invest* 2004; 114: 937–43.
45. Nelson M.H, Dolder C.R, Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 261-69
46. Midgley R.S, Kerr D.J, Flaherty K.T, Stevenson J.P, Pratap S.E, Koch K.M et.al. A phase I and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan. *Ann. Oncol* 2007; 18: 2025–29.
47. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–43.
48. Burris HA. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: Initial experience with the EGFR/ErbB–2 inhibitor lapatinib. *Oncologist* 2004; 9: 10–5.
49. Shepherd F.A, Rodrigues P.J, Ciuleanu T, Tan E.H, Hirsh V, Thongprasert S. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med* 2005; 353: 123–132.

50. Moore M.J, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht J.R, Gallinger S. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Groups. *J. Clin. Oncol* 2007; 25: 1960–66.
51. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.
52. Feigenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. Sixth edition. *Echocardiography*. Williams-Wilkin 2005; 138–180.
53. Feigenbaum H. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chamber. Feigenbaum H (Ed.). *Echocardiography*. 5 th ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1994; C3: 134–180.
54. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure *Eur J Heart Fail*. 2002; 4: 331–36
55. William GA, Labowitz AJ. Doppler estimation of cardiac output: principles and pitfalls. *Echocardiography*. 1987; 4: 355–74.
56. Otto MC. Echocardiographic evaluation of Left and Right ventricular systolic function, second edition *Text book of clinical echocardiography*, 2000; 100–152.
57. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989; 118: 1259–65.
58. DeMaria AN, Blanchard DG. Ekokardiyografi: In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst's The Heart*. Türkçe 1. Baskı. 2002; 343–460.
59. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001; 14: 1143–52
60. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66–75.
61. Alam M, Wardelle J, Andersson E, Nordlander R, Samad B. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocar* 2000; 13: 343–52
62. Feigenbaum H. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chambers. 5 th ed. *Echocardiography* Williams-Wilkin 1994; 143–147.
63. Hedberg P, Jonason T, Henriksen E, Lönnberg I, Nilsson G, Pehrsson K, et al. Mitral annulus motion compared with wall motion scoring index in the assesment of left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16: 622–9
64. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 979–84.

65. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiography* 1994; 7: 441–58.
66. Apostolopoulou SC, Laskari CV, Tsoutsinos A, Rammos S. Doppler tissue imaging evaluation of right ventricular function at rest and during dobutamine infusion in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 25–31.
67. Dağdeviren B, Eren M, Görgülü Ş, Soylu O, Ozer N, Yildirim A et al. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun belirlenmesinde doku Doppler yönteminin değeri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1: 85–89.
68. Moustapha A, Lim M, Saikia S, Kaushik V, Kang SH, Barasch E. Interrogation of the tricuspid annulus by Doppler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of right-ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology* 2001; 95: 101–4.
69. Dini FL, Galderisi M, Mondillo S, De Tommasi SM. The right ventricle: role of Doppler echocardiography in clinical practice *Ital Heart J Suppl.* 2004; 5: 757–69.
70. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953–59.
71. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. *Kardiyoloji Derlemeleri1/Diyastolik Fonksiyonların Degerlendirilmesi. Arset Matbaacılık San. ve Tic. A.S.*2000. 31–51.
72. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 8–18.
73. Yellin EL, Meisner JS Physiology of diastolic function and transmitral pressure-flow relations. *Cardiol Clin.* 2000 Aug; 18: 411–33
74. Vlahović A, Popović AD. Evaluation of left ventricular diastolic function using Doppler echocardiography *Med Pregl.* 1999; 52: 13–18.
75. Temporelli PL, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Estimate of lung capillary pressure and identification of the "pseudonormal" transmitral flow pattern in patients with severe systolic dysfunction of the left ventricle *G Ital Cardiol.* 1995; 25: 843–50.
76. Courtois M, Kovajcs S, Ludbrook P. Transmitral pressure-flow velocity relation: Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation* 1988; 78: 661–71.
77. Garcia M, Smedira N, Greenberg N, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 201–8.
78. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combine with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 94: 2138–45.

79. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with Standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiography* 1999; 12: 609–17.
80. Stugaard M, Risoe C, Ihlen H, Smiseth OA. Intracavitary filling pattern in the failing left ventricle assessed by color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 663–70
81. Küçükoglu SM, Ökçün B, Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V. Diyastolik kalp yetersizligi. *Klinik kardioloji Ankara, MN medikal&Nobel Ltd, 2004; 333–46.*
82. Ommen SR, Nishumura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788–94.
83. Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD: Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: Comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996; 131: 982–87
84. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–66.
85. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1120–22.
86. Senju N, Ikeda S, Koga S, Miyahara Y, Tsukasaki K, Tomonaga M, et al. The echocardiographic Tei-index reflects early myocardial damage induced by anthracyclines in patients with hematological malignancies. *Heart Vessels* 2007; 22: 393–7.
87. Yılmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbağ R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiography* 2005; 18: 873–81.
88. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiography* 1997; 10: 169–78.
89. Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure. *J Am Soc Echocardiography* 2005; 18: 1270–76.

90. Schaefer A, Gerd MP, Hilfiker-Kleiner D, Brand B, Drexler H, Klein G. Evaluation of Tissue Doppler Tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: comparison with Pulsed Doppler Tei index. *Eur J Echocardiography* 2005; 1–9.
91. Ozdemir K, Balci S, Duzenli MA, Can I, Yazici M, Aygul N, ve ark. Effect of preload and heart rate on the Doppler and tissue Doppler-derived myocardial performance index. *Clin Cardiol.* 2007; 30: 342–48.
92. Duzenli MA, Ozdemir K, Aygul N, Soylu A, Aygul MU, Gök H. Comparison of myocardial performance index obtained either by conventional echocardiography or tissue Doppler echocardiography in healthy subjects and patients with heart failure. *Heart Vessels.* 2009; 24: 8–15.
93. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 2008; 19: 1613–18.
94. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *JACC* 2003; 41: 820–26.
95. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 141–46.
96. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1071–76
97. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157–61
98. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1120–22.
99. Senju N, Ikeda S, Koga S, Miyahara Y, Tsukasaki K, Tomonaga M, et al. The echocardiographic Tei-index reflects early myocardial damage induced by anthracyclines in patients with hematological malignancies. *Heart Vessels* 2007; 22: 393–97.

10. TEŞEKKÜR

Öncelikle bugünlere ulaşmamda maddi ve manevi olarak en büyük fedakârlık sahibi olan annem ve aileme; mesleki yoğunluğuma rağmen sabır ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim, biricik oğlum ve sevgili kayınvalideme; mesleki anlamda kardiyoloji eğitimimizi en iyi şekilde almamız için samimi gayret ve emek gösteren, bizler için dertlenen kıymetli eğitimci hocam sayın Prof. Dr. Hasan Gök'e; tez planlama, hazırlama ve tamamlama sürecinde değerli katkılarından dolayı başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. M. Sıddık Ülgen olmak üzere, Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir, Doç Dr. Mehmet Yazıcı ve Doç. Dr. M. Cem Börüban hocalarıma; ayrıca tez hazırlama sürecindeki yardımlarından dolayı sayın Uzm. Dr. O. Önder Eren, Uzm. Dr. Mehmet UYAR abilerime ve Araş. Gör. Dr. Zeynettin Kaya kardeşime; asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın diğer değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarım ve Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Yusuf İzzettin ALİHANOĞLU