

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Hasan GÖK

DOKSORUBİSİN TEDAVİSİNİN KALP FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN
GÜNCEL EKOKARDİYOĞRAFİ PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. S. Selim AYHAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR

KONYA

2009

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iii
1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Antrasiklinler	3
2.2. Antrasiklin Kardiyotoksitesisi	4-23
2.2.1. Patofizyolojisi	4
2.2.2. Risk Faktörleri	5-6
2.2.3. Klinik Yansımaları	6-8
2.2.4. Kardiyotoksisite Riskinin Azaltılması	8-10
2.2.5. Kardiyotoksistenin Monitorizasyonu	10-23
2.2.5.1. Elektrokardiyografi	10
2.2.5.2. Kalp Hızı Değişkenliği	10
2.2.5.3. Biyokimyasal Analizler	10
2.2.5.4. Endomiyokardiyal Biyopsi	11
2.2.5.5. Radyonüklid Anjiyografi	11-12
2.2.5.6. Ekokardiyografi	13-23
2.2.6. Kardiyotoksistenin Prognoz ve Tedavisi	23
3. MATERYAL ve METOD	24-27
3.1. Hasta grubu	24
3.2. Ekokardiyografi	24-26
3.3. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28-32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	33-36
6. ÖZET	37
7. ABSTRACT	38
8. KAYNAKLAR	39-44
9. TEŞEKKÜR	45

KISALTMALAR

A	Geç diyastolik zirve akım hızı
ACC	American College of Cardiology
ACE-İ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ASE	American Society of Echocardiography
AHA	American Heart Association
E	Erken diyastolik zirve akım hızı
EDZ	E dalgasının deselerasyon zamanı
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology
EZ	Ejeksiyon zamanı
FK	Fraksiyonel kısalma
İKZ	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
İRZ	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
MPI	Miyokard performans indeksi
Pd	Pulmoner ven diyastolik dalga
Ps	Pulmoner ven sistolik dalga
PWDD	Pulse wave Doku Doppler
RNA	Radyonüklid Anjiyografi
SA	Sol Atriyum
SV	Sol ventrikül
SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVSSÇ	Sol ventrikül sistol sonu çap
SVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çap
Vp	Renkli M-mod akım ilerleme hızı.

TABLO DİZİNİ

Tablo Numarası:

Sayfa Numarası:

Tablo 1. Doksorubisin alan hastaların monitorizasyonu için kılavuzlar	12
Tablo 2. Diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması	21
Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri	28
Tablo 4. Uygulanan kemoterapi rejimleri ve verilen ilaç dozları	29
Tablo 5. Konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması	30
Tablo 6. Sol ve sağ ventrikül doku Doppler parametrelerinin	31
Tablo 7. Sol ventrikül duvarlarının doku Doppler görüntüleme ile alt grup analizi	32
Tablo 8. Sol ventrikül duvarlarının DDMPİ değerleri	32

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil Numarası:

Sayfa Numarası:

Şekil 1. Doksorubisin ve epirubisinin moleküler yapısı	4
Şekil 2. Anormal sol ventrikül doluş paternleri	18
Şekil 3. Doppler zaman intervallerinin ölçümü ve MPİ hesaplanması	25
Şekil 4. Doku Doppler kayıtları ve zaman aralıkları	26

1.GİRİŞ

Kemoterapi alan kanserli hastalar kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından yüksek riske sahiptirler. Eğer bilinen kalp hastalığı öyküsü de varsa bu risk daha da artmaktadır. Bu komplikasyonlar; dilate kardiyomiopati, aritmiler, angina ve miyokard infarktüsü olarak rapor edilmiştir. Kemoterapotik ajanların birçoğu kardiyotoksiktir. Antrasiklinler ve türevleri (doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantron) günümüzde sık kullanılan, geri dönüşümsüz kardiyomiopatiye yol açabilen ajanlardır.

Antrasiklinler, hematolojik maligniteler ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılan oldukça etkili antineoplastik ilaçlardır. Antrasiklin türevi ilaçlar yaklaşık 30 yıldan uzun bir süredir kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ancak bu ajanların terapotik potansiyelini sınırlandırmaya devam eden ve kanserli birçok hastanın kardiyak fonksiyonlarını tehdit eden kardiyotoksik etkileri de bilinmektedir. Antrasiklin kardiyotoksitesisi, hastanın yaşam kalitesini önemli oranda bozmaktadır ve potansiyel olarak ölümcüldür.

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite, sıklıkla subklinik ve ilerleyici özelliğindedir. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitenin erken dönemde saptanması kalp yetersizliğinin önlenmesi açısından çok önemlidir. Antrasiklin kardiyotoksitesisi günler ya da haftalar içerisinde gelişebileceği gibi geç dönemde tedavi kesildikten yıllar sonra bile görülebilmektedir. Geç dönemde görülen kronik kardiyak toksisite gelişiminde kümülatif dozun ana etken olduğu bilinmektedir. Antrasiklin tedavisi alan kanserli hastalarda kardiyak toksisite göz ardı edilemeyecek kadar fazla görülmekte; tedavi seçeneklerinin sınırlı olması ve bu tedavilerin kesinleşmiş etkinliklerinin olmaması, en son tedavi seçeneğinin kalp transplantasyonu olması gibi sebeplerden dolayı hastalar bu aşamaya gelmeden kardiyak fonksiyon bozukluklarının erken tanısı hayati önem arz etmektedir. Bundan dolayı bu hastalarda kardiyak fonksiyonların yakın monitorizasyonu elzemdir.

Günümüzde antrasiklin ilişkili kardiyotoksisiteyi değerlendirmede en sık kullanılan metodlar; konvansiyonel ekokardiyografi veya radyonüklid anjiyografidir. Bu yöntemler aracılığıyla elde edilen; sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bir göstergesi olan, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma kardiyotoksisiteyi değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. Maalesef bu parametrelerdeki bozulmalar belirgin bir miyosit kaybı olduktan sonra tespit edilebilir hale gelmektedir. Bundan dolayı, tedavi süresince ve sonrasında oluşabilecek miyokardiyumdaki hasarın geri dönüşümsüz hale gelmeden tespit edilmesi ve sonrasında tedavinin düzenlenmesi kritik öneme sahiptir.

Doku Doppler görüntüleme tekniği son yıllarda geliştirilen, miyokardiyal sistolik ve diyastolik hareket hızlarının global veya bölgesel olarak ölçümüne imkan veren bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasına imkân sağlar.

Bu prospektif çalışmanın amacı doksorubisinin sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarına olan etkisini hem konvansiyonel ekokardiyografi hem de doku Doppler görüntüleme teknikleri kullanarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

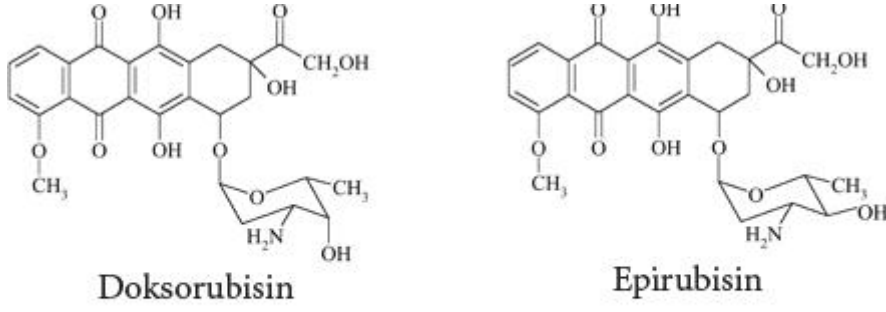
2.1. ANTRASİKLİNLER

En sık kullanılan antrasiklinler doksorubisin (adriamisin) ve epirubisindir. Doksorubisin, *Streptomyces peucetius* isimli mantardan elde edilen antrasiklin türevidir bir antibiyotiktir. Epirubisin ise doksorubisinin epimerizasyon türevidir (epidokso-rubisin). Epirubisin, yarılanma ömrü daha kısa ve klerensi daha fazla olduğu için daha yüksek dozlarda kullanılabilir (1).

Klinikte sık kullanılan antrasiklinlerin yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir. Antrasiklinler planar yapıda olup hidrofobik yapıdaki tetrasiklik antrakınon halkaları nükleusu oluşturmakta ve halkaların birbirleriyle olan bağlantısını daunosamin isimli karbonhidratlar sağlamaktadır. Antrasiklinlerin yapısında bulunan bu karbonhidratlar suda çözünürlüğü sağladıkları için önemlidir. Yapısındaki kinon halkaları bitişik halkadan elektron alma, serbest radikaller oluşturma ve elektron transfer etme yeteneğine sahiptirler. Bu ilaçların tümü fizyolojik pH’da pozitif yüklüdür ve bu yapıları onlara DNA çift sarmal baz çiftleri arasına girerek yapısal değişikliklere neden olma özelliği kazandırmaktadır. Ayrıca antrasiklinlerin planar yapısı da DNA ve RNA çift sarmalı arasına girmeyi kolaylaştırmaktadır. Bu sayede antrasiklinler DNA ve RNA polimerazlarla etkileşerek DNA yapısında bozulmalara neden olmaktadır.

Antrasiklinler etkilerini aşağıdaki mekanizmalarla göstermektedirler (2):

1. Topoizomeraz II, RNA polimeraz ve sitokrom C oksidaz enzimlerinin inhibisyonu
2. DNA arasına girme (interkalasyon)
3. Reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve demir şelasyonu
4. Direkt membrana toksik etki
5. Apoptozun indüksiyonu



Şekil 1: Doksorubisin ve epirubisinin moleküler yapısı.

2.2. ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİ

2.2.1. PATOFİZYOLOJİSİ

Miyositler aktif bölünen hücreler olmadıkları için yukarıda saydığımız mekanizmalarla miyokardiyal hasarın oluştuğunu söylemek mümkün değildir (3). Miyosit hasarı daha çok aşağıdaki mekanizmalarla gerçekleşmektedir (4, 5, 6).

1. Aşırı derecede serbest oksijen radikalleri oluşması ve bu radikalleri nötralize eden antioksidanların azalması
2. Sarkolemmal sodyum/kalsiyum değiş tokuşunun bozulması
3. Miyokard hücrelerinin enerji metabolizmasının bozulması

Antrasiklin türevi ilaçların diğer organlarda da sitotoksik oksijen radikalleri oluşturması muhtemeldir. Bu radikallerin miyokardı daha belirgin etkilemesinin başlıca iki sebebi vardır. Birincisi, bu ilaçların miyokarda diğer organlardan daha fazla birikmesi ve serbest oksijen radikal üretiminin miyokarda daha fazla olması, ikincisi ise miyokard hücrelerinin bu radikalleri nötralize eden katalaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinden görece fakir olmasıdır.

Kardiyotoksitenin neden olduğu değişiklikler elektron mikroskopunda görülebilmektedir. En erken değişiklikler sarkotubuler sistemin distansiyonu ve birleşimini gösteren vakuollerde dejenerasyondur. Daha sonraki hasar ise miyositler içindeki miyofibrillerin kaybıdır.

2.2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Antrasiklin kardiyotoksisitesinin gelişmesi için birçok risk faktörü gösterilmiştir. Bunlar arasında kümülatif doz en önemli risk faktörü olarak bilinmektedir. Her ne kadar kümülatif doz kardiyotoksisitenin güçlü bir öngördürücüsü olsa da başka risk faktörleri de araştırılmıştır. İleri yaş (>70), radyoterapi öyküsü, diğer kemoterapotik ajanların eşzamanlı kullanılması (özellikle paklitaksel ve trastuzumab), eşzamanlı radyoterapi alınması ve altta yatan kalp hastalığı diğer önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (7,8).

Kümülatif Doz

Kümülatif dozdaki artışla kardiyotoksisite gelişme riski arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Total kümülatif doz 400 mg/m^2 den daha az olduğunda kardiyotoksisite insidansı % 3 iken bu insidans 550 mg/m^2 civarında % 7, 700 mg/m^2 civarında ise % 18'e kadar yükselir (9). İlk çalışmalardan elde edilen bu verilere dayanılarak doksorubisin dozunun bütün hastalarda 550 mg/m^2 'nin altında tutulması tavsiye edilmiştir. Epirubisinle tedavi edilen hastalar için ise maksimal kümülatif doz 900 mg/m^2 olarak tavsiye edilmiştir (10). Takip eden diğer serilerde doksorubisin ilişkili kardiyotoksisite insidansının daha önceki çalışmalarda düşük tespit edildiği öne sürülmüştür. Doksorubisinle tedavi olan 630 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada 550 mg/m^2 kümülatif doz alan hastalarda kalp yetmezliği insidansı %26 olarak bildirilmiştir (11).

Günümüzde ise kümülatif dozdan ziyade noninvaziv değerlendirme tekniklerinin kullanılarak kardiyotoksisitenin erken tespiti daha önemli hale gelmiştir. Bundan dolayı daha düşük kümülatif dozlarda eğer kardiyotoksisite tespit edilmişse tedavi sonlandırılabilir. Tam tersine eğer gerekli ise kardiyotoksisitenin yokluğunda daha yüksek kümülatif dozlara da çıkılabileceği söylenmektedir.

Hastanın Yaşı

Hem erken yaş hem de ileri yaş, düşük kümülatif antrasiklin dozlarında kardiyotoksisiteye olan yatkınlığı artırır (11). İleri yaşlarda altta yatan kalp hastalığının kardiyotoksisiteye olan yatkınlığı artırıp artırmadığı ise net değildir. Çocuklarda erişkinlerden daha düşük dozlarda kardiyotoksisite geliştiği bildirilmiştir (12, 13).

Radyoterapi Öyküsü

Daha önceden alınmış olan mediastinal radyoterapinin, endotelial hücre hasarını indükleyip koroner kan akımını bozarak kardiyotoksisteye yatkınlık oluşturabileceği söylenmektedir. Bu risk özellikle meme kanseri için radyoterapi alan kadın hastalarda daha belirgindir.

Eşzamanlı Kemoterapi

Antrasiklin olmayan ajanların antrasiklinlerle eşzamanlı verilmesi sinerjistik toksisteye neden olarak kardiyotoksisteye yol açabilir. Bu konuda en önemli ajanlar taksanlar (paklitaksel, dosetaksel) ve trastuzumabdır. İlgili çalışmaların hepsinde kardiyotoksiste insidansında artış gösterilememesine rağmen bazı çalışmalarda kalp yetmezliği insidansı % 20 olarak tespit edilmiştir (14-16).

2.2.3. KARDİYOTOKSİSİTENİN KLİNİK YANSIMALARI

Günümüzde antrasiklin kardiyotoksistesinin üç farklı tipi tanımlanmıştır. Birincisi, tedavi esnasında veya tedaviden hemen sonra oluşabilen akut ya da subakut hasardır. Kardiyotoksistenin bu nadir formunun elektrokardiyografik (EKG) anormalliklere, perikardit-miyokardit sendromuna hatta nadir de olsa akut sol ventrikül (SV) yetersizliğine sebep olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (17-19). İkincisi, kardiyomiyopatiyle sonuçlanan erken kardiyotoksitedir. Kemoterapinin alınmasından sonraki 1-12 ay içerisinde oluşur. En sık görülen formudur ve klinik olarak en önemli olanıdır (9, 20, 21). Son olarak ise geç başlangıçlı ventriküler disfonksiyon (22-24) ve aritmilere (25-27) neden olan, antrasiklin tedavisi bittikten yıllar sonra aşikar hale gelen geç başlangıçlı antrasiklin kardiyotoksistesidir.

Akut ve Subakut Kardiyotoksiste

Akut ve subakut kardiyotoksiste, antrasiklinin tek bir dozundan hemen sonra veya tedavi süresince oluşabilen, genellikle geçici ve geri dönüşümlü, günümüz tedavi protokolleri altında çok nadir görülen bir klinik durumdur. Antrasiklinlerin, birkaç farklı erken kardiyotoksik etkileri tanımlanmıştır. İlki; nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri, QRS voltajında azalma, QT süresinde uzamayla sonuçlanan değişikliklerdir. Sinus taşikardisi en yaygın ritim bozukluğudur ama ventriküler, supraventriküler ve kavşak taşikardileri de rapor edilmiştir (17-19). Atriyoventriküler ileti blokları ve dal blokları da görülebilir (17). Bu elektrofizyolojik değişiklikler nadiren ciddi klinik problemlere neden olur (9). Bu anormallikler daha sonraki kalp yetersizliği gelişimi ile ilişkili değildir, buna bağlı olarak

tedaviye son verme endikasyonu yoktur. Fakat akut SV yetersizliği, perikardit ya da fetal perikardit-miyokardit sendromuyla sonuçlanabilen subakut kardiyotoksisitenin nadir vakaları da rapor edilmiştir (21).

Erken Kardiyotoksisite

Erken kardiyotoksisite, kalp yetersizliğine ilerleyebilen klinik bir durumdur. Tedavinin alınmasından sonraki 1-12 ay içerisinde oluşur. Kardiyotoksisitenin en sık görülen formudur ve klinik olarak en önemli olanıdır. Kalp yetersizliği semptomlarının belirginleşmesi için pik zaman son antrasiklin dozundan sonraki 3 aydır. Bu hastalarda mortalite, kalp yetersizliği ile doğrudan ilişkilidir ve % 60' lara kadar çıkmaktadır. Kalp yetersizliği insidansı ilacın kümülatif dozuna bağlıdır. Noninvaziv tekniklerin yaygın kullanımından önce bile kalp yetersizliğinin doksorubisinin kümülatif dozuyla ilişkili olduğu söylenmiştir (28). Akut dönemde bahsettiğimiz EKG değişiklikleri aynen erken dönem kardiyotoksisitede de görülebilir.

Günümüzde, kalp yetersizliği gelişen hastalardaki mortalite insidansı, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) ve beta blokerlerin optimal kullanılması ile birlikte daha aşağı seviyelere çekilmiştir.

Geç Kardiyotoksisite

Tedavinin bitiminden yıllar sonra aşık hale gelen kardiyotoksisitedir. Tedaviden 1 yıl sonra asemptomatik olan hastalarda gelişen subklinik ventriküler disfonksiyon, kalp yetersizliği ve aritmiler bazı çalışmalarda gösterilmiştir (24, 29, 30). Bu ilk bulgular kür olmuş hastalardaki artmış kardiyak mortalite ve morbiditeyi açıklamaktadır. Ayrıca bu hastalarda antrasiklin tedavisi tamamlandıktan 15 yıl sonra oluşan aritmiler ve ani ölüm vakaları da rapor edilmiştir. Geç başlangıçlı kardiyak toksisite riskinin yüksek kümülatif dozla, mediastinal radyoterapi, kadın cinsiyet ve tedavi döneminde genç yaşta olmakla arttığına dair veriler bulunmaktadır (25).

Geç toksisite, çocukluk çağı kanser yaşayanlarında yaygındır. Geç dönem kalp yetersizliği bu hastalarda noniskemik dilate kardiyomyopati nedeniyledir. Antrasiklin alan yaşlı kadınlarda geç kalp yetersizliği insidansı, antrasiklin içermeyen kemoterapi rejimi uygulanan veya kemoterapi hiç verilmeyen hastalarla karşılaştırıldığı zaman daha yüksektir.

Eğer erişkin hastalarda semptomların gelişmesi gecikirse kalp yetersizliğinin diğer sebepleri de araştırılmalıdır.

2.2.4. KARDİYOTOKSİSİTE RİSKİNİN AZALTILMASI

Antrasiklin kardiyotoksitesite riskinin azaltılmasına yönelik yaklaşımlar; infüzyon şemalarında değişiklik, antrasiklinlerin yeni yapısal analoglarının geliştirilmesi, lipozomal enkapsülasyon ve eşzamanlı kardiyoprotektif ajanların kullanımını içermektedir.

Yavaş İnfüzyon Protokolleri

Antrasiklinlerin sürekli infüzyonunun bolus tarzı tedaviyle karşılaştırıldığında kardiyotoksitesite insidansı düşürdüğü çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmalarda infüzyon süresinin 48-96 saate kadar uzatılabileceği belirtilmiştir (31-33). Bazı çalışmalarda 24 saat ve 72 saatin üzerinde doksorubisin infüzyonunun hızlı (bolus) infüzyona göre kalp yetersizliği insidansında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (34).

Klinik uygulamada doksorubisin genellikle 50-75 mg/m² dozunda i.v. infüzyonla 3 haftada bir uygulanır. Farklı infüzyon şemaları mevcuttur. Epirubisin ise 75-90 mg/m² dozunda 3 haftada bir 3-5 dk süren i.v. enjeksiyon şeklinde verilir.

Yapısal Değişiklikler

Antitümör etkinliğinde kayıp olmaksızın kardiyotoksitesiteyi azaltmak veya elimine etmek amacıyla doksorubisinin moleküler yapısında bazı modifikasyonlar yapılmıştır. Epirubisin ve mitoksantron en sıklıkla kullanılan iki yapısal doksorubisin analogudur. Epirubisin, doksorubisine göre daha az kardiyotoksiktir (10, 35). Bazı merkezlerde solid tümörlerin tedavisinde ilk tercih edilecek antrasiklin türevidir. Epirubisin düşünülmektedir. Tavsiye edilen maksimum kümülatif dozu 900 mg/m² dir. Fakat doksorubisinden daha az potenttir. Sonuç olarak hem etkinlikte hem de kardiyotoksitesite riskinde azalmaya sebep olabilir. Kardiyotoksitesiteyi azaltıp azaltmadığı ise kesin değildir (36, 37). Mitoksantron ise antrasiklinlerle yapısal ilişkili bir antrakınon türevidir. Kardiyotoksik etkileri minimize etmek aynı zamanda geniş antitümör etkinlik amacıyla üretilmiştir. Fakat ilk doku kültür çalışmalarında miyokard hücrelerine toksik olduğu gösterilmiş ve bazı rapor edilen vakalarda kalp yetersizliği ve aritmilere sebep olduğu gösterilmiştir (38, 39). Doksorubisin gibi kardiyotoksik etkileri doz bağımlıdır. Maksimum kümülatif doz 140 mg/m² olarak

belirtilmiştir. 160 mg/m² üzeri dozlarda kalp yetersizliği insidansında önemli dercede artış gösterilmiştir (40).

Lipozomal Enkapsülasyon

Doksorubisinin bu formu serbest antrasiklinlerle karşılaştırıldığında eşit etkinliğe sahip olmakla birlikte kalp yetersizliği insidansının daha düşük olduğu belirtilmiştir (41, 42). Benzer kümülatif dozlar için hatta >500 mg/m² gibi yüksek dozlarda bile miyokardiyumda daha az hasara neden olduğu endomiyokardiyal biyopsi çalışmalarında gösterilmiştir (43). Bu ajanlarla ilgili uzun takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Deksrazoksan

Deksrazoksan, kardiyotoksisiteyi önlemek için antrasiklin tedavisine eş zamanlı eklenen bir demir şelatörüdür. Lipid peroksidasyonuna sekonder ortama salınan demiri bağlayarak etkisini göstermektedir (44).

Deksrazoksan birçok randomize çalışmada yaygın olarak kullanılmıştır. Toplam 1013 hastanın değerlendirildiği 6 çalışmanın metaanalizinde antrasiklin tedavisinin başlangıcında tedaviye eklenen deksrazoksanın kalp yetersizliği insidansını önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (45). Deksrazoksanın, doksorubisin ve epirubisin alan hastalarda kardiyotoksisite insidansını azaltmasına ilaveten bu ilaçların etkinliğini de engelleyebileceğine dair şüpheler bulunmaktadır. Bir çalışmada deksrazoksanla tedavi edilen grup plasebo ile karşılaştırıldığında daha az antitümör etkinlik tespit edilmiştir (46).

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından meme kanserli ve diğer kanserli hastalarda, deksrazoksanın tedaviye eklenmesi ile ilgili kılavuzlar yayınlanmıştır (57).

Karvedilol

Hem beta bloker hem de antioksidan özelliği olan karvedilolün antrasiklin kardiyotoksitesini önleyici etkileri hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (48). Ülkemizde yapılan küçük randomize bir çalışmada da bu görüşü destekleyen veriler elde edilmiştir. Bu çalışmada antrasiklin tedavisi alan bir gruba plasebo diğer gruba ise karvedilol 12,5 mg/gün mevcut tedaviye ilaveten verilmiştir. Kemoterapi öncesi ve sonrası 6.ay ekokardiyografik değerlendirme ile SV sistolik fonksiyonları değerlendirildiğinde karvedilol alan grupta SV ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) plasebo grubuna göre anlamlı olarak korunduğu gösterilmiştir (49).

ACE İnhibitörleri

ACE inhibitörlerinin değişik sebeplere bağlı SV sistolik disfonksiyonunda hastalık progresyonunu yavaşlattığı ve sonuçları düzelttiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Antrasiklin kardiyotoksitesini önleyici etkileri ise sadece tek bir klinik randomize çalışmada gösterilmiştir (50).

Hem ACE inhibitörleri hem de karvedilolün kardiyotoksiteyi önlemedeki etkinlikleri ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.5.KARDİYOTOKSİSİTENİN MONİTORİZASYONU

Antrasiklinlerin yaşam boyu süren kardiyotoksik etkileri, antrasiklin tedavisi alan hastaların kardiyak fonksiyonlarını yakından takip etmemize imkan sağlayacak hassas monitörizasyon tekniklerine olan ihtiyacı göstermektedir.

2.2.5.1.Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi ucuz ve güvenilir olması nedeni ile sıkça tercih edilen bir yöntemdir. Elektrokardiyografi değişiklikleri kardiyak toksisitenin erken ve geç dönemlerinde görülebilmektedir. Bu değişiklikler; nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri, QRS voltajında azalma, QT süresinde uzamadır. Sinus taşikardisi en yaygın ritim bozukluğudur ama ventriküler, supraventriküler ve kavşak taşikardileri de rapor edilmiştir. Atriyoventriküler ileti blokları ve dal blokları da görülebilir (17). Akut dönemde daha sık görülmekle birlikte subakut ve geç dönemde de ortaya çıkabilmektedirler. Akut dönemde ortaya çıkan EKG değişiklikleri genellikle kalıcı değildir ve tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir.

2.2.5.2.Kalp Hızı Değişkenliği

Bu konuda küçük ölçekli çalışmalar bulunmaktadır. Normal SV sistolik fonksiyonlu asemptomatik 20 kadın hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kardiyotoksisitenin ilk bulgusunun kalp hızı değişkenliği olduğu gösterilmiştir (51).

2.2.5.3.Biyokimyasal Analizler

Erken dönemde faydalı olabileceğine dair tartışmalı veriler vardır. Atriyal ve brain natriüretik peptid, kreatin kinaz-MB (CKMB) ve troponin ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (52). Fakat rutin bakılmaları önerilmemektedir.

2.2.5.4.Endomiyokardiyal Biyopsi

Endomiyokardiyal biyopsi, antrasiklin kardiyotoksitesitesi için en duyarlı ve özgül değerlendirme tekniği olarak kabul edilmektedir. Hastalığın mevcudiyetini ve yayılımını doğrudan değerlendirme imkânı sağlamaktadır. Otopsi çalışmaları, antrasiklinlerin sebep olduğu kardiyak hasarın yamalı tutulum tarzında olduğunu, tek ventrikülün ya da bir ventrikülün bir veya daha fazla duvarını etkileyebileceğini göstermiştir (16). Bu yamalı tutulum tarzı, ventriküler septumun sadece sağ tarafından örneklem yapan endomiyokardiyal biyopsi ile olan tanı imkânını zorlaştırmaktadır (53).

Billingham ve ark. endomiyokardiyal biyopsi için kümülatif antrasiklin dozuyla gayet iyi korele olan semikantitatif histolojik skorlama sistemi geliştirmişlerdir (54). Bu biyopsi skoru daha fazla antrasiklin verilmesi durumunda gelişmesi muhtemel bir kalp yetersizliğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Endomiyokardiyal biyopsi her ne kadar kesin tanı koydurucu olsada antrasiklinin indüklediği erken kardiyotoksitesitenin rutin monitorizasyonu için önerilmemektedir. Bununla beraber invaziv olması, uygulama ve değerlendirmedeki zorluklar özellikle çocuk hastalarda riskli olması nedeniyle de günümüzde tercih edilmemektedir. Ayrıca antrasiklin kardiyotoksitesitesi vakalarında SV etkilenmesinin daha ön planda olduğu görüşünden hareketle sağ ventrikül (RV) biyopsisi ile kardiyotoksitesitenin tam olarak değerlendirilemeyeceği de düşünülmektedir. Bundan dolayı sadece, noninvaziv tekniklerle yeterli bilgi sağlanamayan ve yüksek riskli olan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir.

2.2.5.5.Radyonüklid Anjiyografi

Radyonüklid anjiyografi (RNA) antrasiklin kardiyotoksitesitesinin monitorizasyonunda kullanılan bir diğer yöntemdir (55-57). Maalesef RNA aracılığıyla elde edilen SVEF ölçümü, kardiyotoksitesiteyi saptamada duyarlı değildir. Bu, büyük oranda kalpteki morfolojik hasar kritik bir noktaya ulaşmaya kadar SVEF’inde farkedilir bir değişiklik olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu noktadan sonra klinik kötüleşme hızlı olarak ilerlemektedir. Pahalı bir yöntem olmasından dolayı günümüzde pek kullanılmamaktadır. Doksorubisin alan hastalarda seri RNA takipleri için kılavuzlar geliştirilmiştir ve geçerliliğini halen korumaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Dokсорubisin alan hastaların monitorizasyonu için kılavuzlar*

<p>100 mg/m² dokсорubisin uygulamasından önce SVEF'nin hesaplanması için bazal bir RNA uygulayınız.</p> <p>Müteakip doz düşünülmeden önce ve toplam kümülatif doz verildikten en az üç hafta sonra tekrar uygulayınız.</p>
<p style="text-align: center;">Bazal SVEF'si (>%50) normal olan hastalar</p>
<p>250-300 mg/m² dokсорubisinden sonra ikinci çalışmayı uygulayınız. Bilinen kalp hastalığı olan, radyasyona maruz kalan ya da anormal EKG sonuçları olan veya siklofosfamid almış olan hastalar için 400 mg/m² dokсорubisinden sonra ya da bu risk faktörlerinin mevcut olmadığı durumlarda 450 mg/m² dokсорubisinden sonra tekrarlayınız.</p> <p>Her dozdan sonra düzenli uygulayınız.</p> <p>Kardiyotoksisite için fonksiyonel kriterler gelişirse tedaviyi hemen kesiniz (SVEF ≥ % 10 mutlak azalma ile birlikte SVEF ≤ % 50 seviyesine inmesi).</p>
<p style="text-align: center;">Bazal SVEF 'si (<% 50) anormal olan hastalar</p>
<p>Dokсорubisin tedavisi bazal SVEF 'si < % 30 olan hastalara uygulanmamalıdır.</p> <p>>%30 ancak <% 50 olan hastalarda dokсорubisinin her dozundan önce düzenli RNA uygulanmalıdır.</p> <p>Kardiyotoksisite durumunda dokсорubisini kesiniz (SVEF ≥ % 10 mutlak azalma).</p>

*Dokсорubin tedavisinin sebep olduğu kalp yetersizliği ve sol ventrikül disfonksiyonu (23).

Antrasiklinlerin sebep olduğu SV disfonksiyonu ve kalp yetersizliği gelişiminin önlenmesinde bu kılavuza riayet etmenin oldukça önemli olduğu belirtilmektedir. Dokсорubisin alan ve kardiyotoksisite gelişimi açısından yüksek riskli olan hastalarla yapılan bir çalışmada bazı hastaların takipleri bu kılavuza göre yapıldı. Kılavuza bağlı kalınan yüksek riskli 70 hastanın sadece ikisinde kalp yetersizliği gelişirken kılavuza bağlı kalınmayan diğer 212 yüksek riskli hastanın 44'ünde kalp yetersizliğinin geliştiği görüldü (23).

2.2.5.6. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalbin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmeye yarayan noninvaziv, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Ekokardiyografi, antrasiklin kardiyotoksitesinin monitorize edilmesinde kullanılan en yaygın tanı metodudur. Hem Amerikan Kalp Derneği (ACC) hem de Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE) 2003 kılavuzunda, antrasiklin uygulanan hastalarda ilave doz ya da doz artırımının uygunluğunu tespit etmede ekokardiyografinin kullanımını sınıf I endikasyon olarak vermiştir (58, 59).

Ekokardiyografinin ilk kullanıldığı günlerden itibaren sistolik fonksiyonlar değerlendirilirken, intrakardiyak kan akımı ve doku hareketlerini değerlendirebilen Doppler metodunun kullanıma girmesi ile diyastolik fonksiyonları değerlendirmek de mümkün olmuştur (60).

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 (60). Sol ventrikül atım hacmi ve duvar skor indeksi, SV sistolik fonksiyonlarının tespitinde kullanılan diğer parametrelerdir. Son zamanlarda Pulse wave doku Doppler (PWDD) aracılığıyla elde edilen sistolik miyokardiyal hareket hızı (S_m) de SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır hale gelmiştir.

1) M-mod Ekokardiyografi

Sol ventrikül boşluğunun boyutları ve duvar kalınlıklarının ölçümü M-mod kayıtlarda elde edilebilir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda ölçümler, diyastol sonunda QRS kompleksinin başlangıcında ve 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 sol ventrikül EF hem de FK hesaplanabilir. Sol ventrikül EF Teicholtz metodu ile hesaplanır (61).

M-mod yöntemi ile FK aşağıdaki formülle hesaplanır.

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

Fraksiyonel kısalma, SV'nin sadece izlenen düzlemdeki fonksiyonunu yansıtır. Kalp kasılmalarının eş zamanlı olmadığı durumlarda ya da segmental dissinerji durumunda yanlış yorumlara neden olabilir (59).

2) İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi, SV ve çevresini birçok düzlemde görüntüleyebildiğinden odacık hacimlerinin ve EF'nin hesaplanması konusunda M-moddan belirgin olarak daha üstündür. İki boyutlu ekokardiyografi ile hacim hesaplanmasında birçok formüller olsa da bugün için en çok kullanılanı 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 (60).

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

Ejeksiyon fraksiyonunun normal değeri \geq %60 olarak kabul edilir. Sık ventriküler ekstrasistol, atriyal fibrilasyon ve senkronizasyon bozukluğuna neden olan diğer durumlar EF'nin yanlış hesaplanmasına sebep olabilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde karşılaşılabilecek bu potansiyel hatalar, araştırmacıları SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni yöntemlere yönlendirmiştir.

3) Sol Ventrikül Atım Hacmi

Sol ventrikül atım hacimleri ve EF ölçümleri 2D ekokardiyografi ile hesaplanabilirse de Doppler ekokardiyografi, sistolik fonksiyonun tek başına ve invaziv olmayan bir şekilde tetkik edilmesine imkan sağlar. Doppler ekokardiyografinin en önemli uygulama alanlarından biri atım hacminin hesaplanmasıdır (62). 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 (62). Atım hacmi ve kalp hızının çarpımı ise kardiyak outputu verir.

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

4) Sol Ventrikül Duvar Skor İndeksi

Bölgesel SV fonksiyonu 16 SV duvar segmentinin kontraktilitelerinin 2D ekokardiyografi ile değerlendirilmesi esasına dayanır. Her segmente kontraktilitesine bağlı olarak sayısal skor verilir: 1, normal; 2, hipokinetik; 3, akinetik; 4, diskinetik; ve 5, anevrizma. Daha sonra duvar skorlarının toplamının değerlendirilen segment sayısına bölünmesi ile skor indeksi hesaplanır. Yüksek duvar skor indeksinin prognozu anlamlı şekilde olumsuz etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (63).

5) Pulse Wave Doku Doppler Görüntüleme

Pulse wave doku Doppler görüntüleme son zamanlarda kullanıma giren ve popüler olan bir ekokardiyografik tekniktir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir tekniktir. Pulse wave doku Doppler, konvansiyonel Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir (64).

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. Pulse wave doku Doppler 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 (65). Konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi PWDD tekniği de açı bağımlıdır.

Sample volum miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. 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 dolum) ve Am (atriyal dolum) alınır.

Sistolde kaydedilen Sm, SVEF'sini yansıtmaktadır ve SVEF normal olsa bile hafif bozulmuş SV sistolik fonksiyonlarının en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pulse wave doku Doppler tekniği, RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de oldukça popüler bir yöntem olarak yerini almıştır. Triküspit anülüsünden elde edilen sistolik ve diyastolik hızlar, RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede 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 (66, 67, 68). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, RV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma, bu yöntemle tespit edilmiştir (69). Sağ ventrikül infarktüsüne bağlı olarak gelişen RV'nin sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukluğunun belirlenmesinde de PWDD kullanılabilir bir yöntem olarak yerini almıştır (70).

Pulse wave doku Doppler tekniği, bazı kısıtlamaları olmasına rağmen geniş kullanım alanları olan bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur.

Sistolik Miyokardiyal Hareket Hızı

Sistolik miyokardiyal hareket hızı, semilunar kapakların açılması ile başlar ve ikinci kalp sesi ile sonlanır. Süresi ejeksiyon zamanına tekabül eder (60). Ölçüm yapılan duvara göre Sm hızı değerleri değişiklik gösterebilmektedir. Lateral duvar için $10,6 \pm 2,3$ cm/sn, anterior duvar için ise $9,0 \pm 1,8$ cm/sn normal Sm hızı değerleri olarak tanımlanmıştır (71). İskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı ve hipertrofik kardiyomiyopatide Sm değerleri azalmaktadır. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda azalan Sm değerlerinin revaskülarizasyon sonrası yükseldiği gösterilmiştir (72).

Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Antrasiklin kardiyotoksitesinin özellikle erken dönemde diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir (73-76). Kalp hastalıklarının birçoğunda başlangıç diyastolik anormallik, relaksasyonun bozulmasıdır. Hastalığın ilerlemesi ve sol atriyum (SA) basıncında hafif-orta seviyede artışla mitral akım hızları normal doluş paternine benzer görünüme sahiptirler (pseudonormal patern). Sol ventrikül kompliyansındaki azalma ve 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 sahiptirler. Fakat restriktif doluş geri dönüşümsüz olabilir ve son dönem diyastolik kalp yetersizliğini gösterebilir. Bundan dolayı diyastolik disfonksiyon diyastolik doluş paternine göre evrelendirilebilir (77).

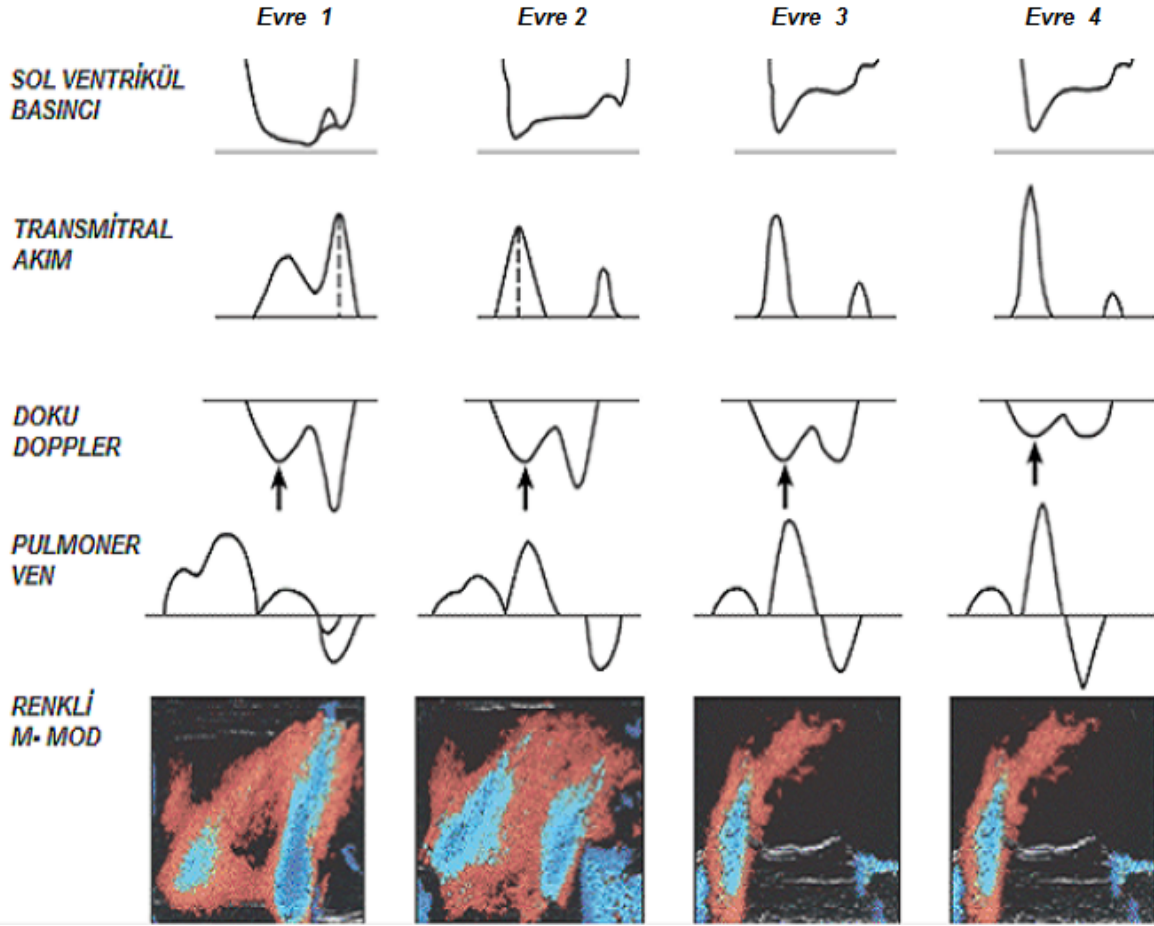
Evre 1 (hafif disfonksiyon)= Normal doluş basıncıyla bozulmuş relaksasyon

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

SV diyastolik fonksiyonları M-mod, mitral kapak akım hızları, pulmoner ven akım hızları, PWDD ve renkli M-mod teknikleri kullanılarak değerlendirilebilmektedir (Şekil 2). Diyastolik disfonksiyon bu teknikler aracılığıyla değişik sınıflara ayrılmıştır (Tablo 2).



Şekil 2. Anormal sol ventrikül doluş paternleri (Evre 1-4). Transmitral akım hızları, doku Doppler, pulmoner ven akım hızları ve renkli M-moda göre diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesi ve doluş paternleri. Ok işareti, diyastolik disfonksiyonun bütün evrelerinde Em hızının azaldığını göstermektedir.

1) M-Mod Ekokardiyografi

M- mod kayıtlarda mitral kapak ön yaprakçık M harfi, arka yaprakçık W harfi görünümünde ve ön yaprakçık açılma amplitüdü normal şartlarda daima daha büyüktür. Her iki yaprakçık amplitüdlerinin eşitlenmesi, ön yaprakçık açılımını kısıtlayan herhangi bir etken olmadıkça diyastolik fonksiyonlardaki bozulmayı gösterir (78).

2) Mitral Kapak Akım Hızları

Mitral kapak akım hızları diyastol esnasındaki SA ve SV arasındaki basınç gradiyentini gösterir. Erken diyastolde, SV içerisindeki basınç normal olarak hızlı transmitral akım nedeni (E hızı) ile hızda bir artış oluşturarak SA' daki basıncın altına iner. Basınçlar middiyastolde eşitlendiğinde akım yavaşlar. Geç diyastolde, SA kontraksiyonu küçük bir gradiyent yapıp transmitral akımı hızlandırarak E hızından daha az büyüklükteki ikinci bir

zirveye (A hızı) neden olur (79). E hızının tepesinden sonuna kadar olan zaman E hızı deselerasyon zamanı (EDZ) olarak değerlendirilir. EDZ, SV kompliyansını yansıtır ve normalde 220 ms'den daha kısadır.

Aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre izovolümetrik relaksasyon zamanıdır (İRZ). İzovolümetrik relaksasyon zamanı, aort ileri akımının bittiği noktadan mitral diyastolik akımın başladığı nokta arası olarak Doppler ile belirlenir. Sol ventrikül basıncındaki azalma, İRZ'yi belirleyen en önemli faktördür. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek SA basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak İRZ'yi kısaltır.

3) Pulmoner Ven Akım Hızları

Normal pulmoner ven (PV) akım trasesi üç veya dört fazlı patern göstermektedir; pulmoner sistolik hız (Ps, bifazik olabilir), pulmoner 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-atriyum basınç farkındaki artmadan kaynaklanır. 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 (PD-DZ) uzar. Restriktif paternde ise PV hızlarında Ps'nin körelmesi, Pd'nin artışı, Ra'nın ise artması SV kompliyansının azaldığını göstermektedir. Ra hızı süresi, mitral A hız süresinden normalde daha küçüktür. Bu süre A hızı süresini 30 msn geçerse SV diyastol sonu basıncının 20 mm Hg'nin üzerinde olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (78, 80).

4) Doku Doppler Görüntüleme

Daha önceki PWDD bölümünde de bahsettiğimiz gibi PWDD ölçümü esnasında diyastolde erken dolum (Em) ve geç dolum (Am, atriyal dolum) 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. Ommen ve ark. E/Em oranı >15 olmasının artmış doluş basıncı ile, E/Em oranı <8 olmasının normal doluş basıncı ile korele olduğunu göstermişlerdir (82). Normalde Em >8 cm/sn iken, diyastolik fonksiyonların bozulması ile Em <8 cm/sn olur. Yaşla birlikte Em hızı azalır, E/Em oranı artar. 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).

5) Renkli M-mod Transmitral Akımlar

Normal SV relaksasyonu diyastolik intraventriküler gradiyent oluşturur ve kanın aktif vakumlanmasını (suction) indükler. Courtois ve ark. apekteki basıncın kalbin bazalinden daha düşük olduğunu ve bu intraventriküler gradiyentin relaksasyonun bozulmasıyla azaldığını ya da kaybolduğunu göstermişlerdir (84).

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. Normal Vp değeri ≥ 50 cm/sn' dir ve miyokardiyal relaksasyonla koreledir (85). Akım ilerleme hızı pulmoner kapiller kama basıncını tahmin etmede de kullanılmaktadır (86). Ayrıca, transmitral E hızının Vp'ye oranının (E/Vp) pulmoner kapiller kama basıncı ve SA basıncını tahmin etmede Vp' den daha hassas olduğu belirtilmiştir. E/Vp oranı >1,5 olmasının pulmoner kapiller kama basıncının > 15 mmHg olduğunu öngördüdüğu çalışmalarda gösterilmiştir (86, 87).

Tablo 2. 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, $E_m > 10$ cm/sn, $E/E_m < 8$, $V_p \geq 50$ cm/sn
- $P_s \geq P_d$ ($P_s < P_d$ olabilir, özellikle genç hastalarda)

Anormal relaksasyon (Grade 1)

- EDZ > 240 msn
- $E/A < 1$
- İRZ > 90 msn, $E_m < 7$ cm/sn $E/E_m \geq 8$ $V_p < 50$ cm/sn
- $P_s \gg P_d$

Pseudonormal patern (Grade 2)

- EDZ 160-240 msn
- İRZ < 90 msn, $E_m < 7$ cm/sn, $V_p < 50$ cm/sn
- E/A 1-1,5
- Önyük azalmasıyla $E/A < 1$ (Valsalva v.b.)
- $P_s < P_d$

Restriktif patern (Grade 3-4)

- EDZ < 160 msn
- $E/A > 1,5$
- İRZ < 70 msn, $E_m < 7$ cm/sn, $E/E_m \geq 15$
- $P_s < < P_d$
- Önyük azalmasıyla E/A oranında azalma (Valsalva v.b.)

EDZ, mitral E hızı deselarasyon zamanı; İRZ, izovolumetrik relaksasyon zamanı; E_m , doku Doppler diyastolik erken doluş hızı; P_s , P_d , pulmoner ven akım hızları; V_p , renkli M-mod akım ilerleme hızı.

Miyokard Performans İndeksi

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 birarada değerlendirebilen bir indeks olarak tanımlanmıştır (88). Birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan, sistolik ve diyastolik performansın değerlendirilmesinde kullanılabilen nispeten yeni bir parametredir. Apikal dört boşluk görüntülerden pulse Doppler kullanılarak mitral kapakçıkların uç noktalarına sample volum yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı (a) elde edilir. Apikal beş boşluk görüntülere geçilip sample volum SV çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirildiğinde ise SV ejeksiyon zamanı (b) elde edilir. (Şekil 3). Elde edilen a ve b değerleriyle “a-b/b” formülü kullanılarak konvansiyonel MPI hesaplanır. Miyokard performans indeksi, izovolümetrik kontraksiyon zamanı (İKZ) ve İRZ toplamının ejeksiyon zamanına (EZ) oranlanması ile de hesaplanabilir. Normal değeri % 40'dan daha az olup bunun üzerindeki değerler SV performansının bozulduğunu gösterir. Sağ ventrikül için de benzer şekilde pulse Doppler teknikleriyle apikal dört boşluk görüntülerden triküspit kapakçıkların uç noktalarına ve parasternal kısa eksende RV çıkım yoluna, pulmoner kapakçıkların hemen altına yerleştirilecek sample volumden elde edilecek değerlerle RV konvansiyonel MPI hesaplanabilir.

Miyokard performans indeksinin SV fonksiyonlarının invaziv ve noninvaziv ölçümleriyle korele olduğu gösterilmiştir (89). Dilate kardiyomiyopati ve primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda prognozun güçlü bir öngördürücüsü olduğu da çalışmalarda belirtilmiştir (90, 91). Miyokard performans indeksi, konvansiyonel yöntem ile ölçülebileceği gibi PWDD metodu ile hem SV hem RV için hesap edilebilir. Özellikle pulse Doppler intervallerine teknik olarak ulaşmanın zor olduğu durumlarda ve yüksek kalp hızı değişkenliğinin varlığında MPI konvansiyonel yöntemle yanlış sonuçlar verebilir. Bu tür durumlarda PWDD tekniği ile hesaplanan MPI (DDMPI), konvansiyonel MPI'ye gayet iyi bir alternatif oluşturmaktadır (92). Konvansiyonel MPI ve DDMI'nin hasta ve sağlıklı bireylerde birbiriyle uyumlu olduğu belirtilmiştir (92). Doku Doppler MPI'nin kalp hızı değişkenliğinden fazla etkilenmediği, konvansiyonel MPI'nin ise kalp hızı değişkenliğinden %15±5 civarında etkilendiği bir çalışmada gösterilmiştir (93).

Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu, RV konvansiyonel MPI ile kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Sağ ventrikül disfonksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada RV disfonksiyonun gösterilmesinde RV konvansiyonel MPI, triküspit E/A oranı ve pre-ejeksiyon

periyodu/ejeksiyon zamanı oranına (PEP/EZ) göre daha değerli bulunmuştur (94). Kronik obstruktif akciğer hastalığında, özellikle pulmoner hipertansiyon varlığında SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın RV konvansiyonel MPI ile ilişkili olduğu bulunmuştur (95). Konvansiyonel MPI'nin antrasiklin kardiyotoksisitesinin tespitinde de kullanılabilir bir metod ve parametre olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (96, 97).

2.2.6.KARDİYOTOKSİSİTENİN PROGNOZ ve TEDAVİSİ

Erişkin hastalarda prognoz, kardiyotoksisite tanısı konulduğu zamanki semptomların ciddiyetiyle ilişkilidir. Klinik semptomlarla başvuran hastalar asemptomatik hastalardan daha kötü prognoza sahiptirler.

Kemoterapinin sebep olduğu ventrikül disfonksiyonun, klasik kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçlara (Beta blokerler, ACE inhibitörleri v.s.) cevabı net değildir. Benzer şekilde, bu ilaçların profilaktik kullanımının SV disfonksiyon ve kalp yetersizliği gelişmesi riskini azaltıp azaltmayacağı yetersiz veri nedeniyle tam olarak bilinmemektedir.

Antrasiklinlerin indüklediği kalp yetersizliğinin tedavisinde eldeki veriler sınırlı olmasına rağmen ACE inhibitörleri ve beta blokerlerin rutin kullanılması önerilmektedir. Medikal tedaviye dirençli kardiyomiyopati ve kalp yetersizlikli hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi gibi ileri tedavi yaklaşımlarının dahi düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (98).

Bu prospektif çalışmanın amacı doksorubisinin sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarına olan etkisini hem konvansiyonel ekokardiyografi hem de doku Doppler görüntüleme teknikleri kullanarak değerlendirmektir. Özellikle de yeni parametrelerle elde edilen kantite değerlerin, ventrikül fonksiyonlarındaki değişikliği EF'de meydana gelen değişikliğe göre daha erken gösterip göstermeyeceğini değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Hasta Grubu

Selçuk Üniversitesi Onkoloji bölümünde kanser tanısı konulan ve doksorubisin tedavisi planlanan 45 hasta çalışmaya alındı. Tedaviye başlanmadan önce ve tedavi bittikten ortalama 5 ay sonra bütün hastalara ekokardiyografi uygulandı. Hem konvansiyonel hem de PWDD yöntemi aracılığıyla sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri ölçüldü. Daha önceden radyoterapi ve kemoterapi alması, koroner arter hastalığı, ciddi kapak hastalığı ve eşlik eden diğer komorbid durumların olması, kalp yetersizliği semptom ve bulguları, kalp fonksiyonlarını etkileyen ACE inhibitörü, anjiotensin reseptör blokleri ve beta bloker tedavisi kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Çalışma öncesinde hastane etik kurulunun onayı alındı.

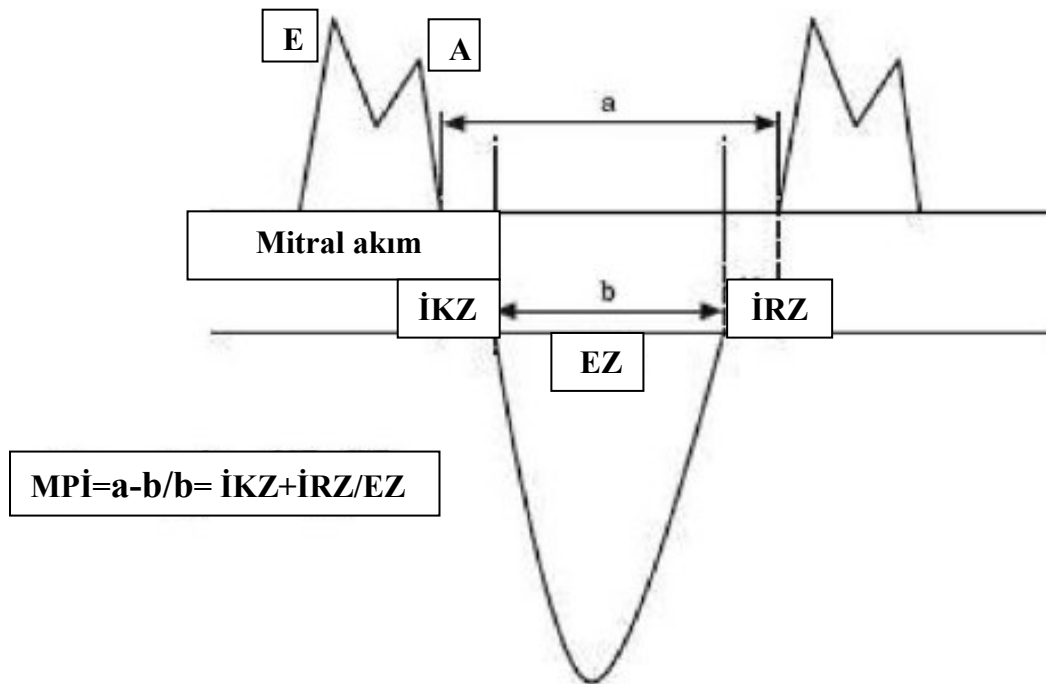
Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $50,1 \pm 13,6$ yıl idi. Hastaların 37'si kadın, 8'i erkek idi. Hastaların 33' ü Meme Ca, 5'i non-Hodgkin lenfoma, 4'ü Hodgkin lenfoma, 3'ü leiomyosarkom nedeniyle kemoterapi planlanan hastalardı. Tedavi sırasında hastaların tamamına doksorubisin kemoterapisi verildi. Doksorubisin tedavisi, her hasta için vücut yüzey alanına göre ayarlanarak $50-60 \text{ mg/m}^2$ doz aralığında i.v. infüzyonla 1 saatte verildi. Hastalar planlanan tedaviyi 21 gün arayla toplam 4-6 siklusta tamamlandı. Bütün hastaların ve yakınlarının adres ve telefonları kaydedildi. Kontrol tarihi öncesinde her hasta tek tek telefonla aranarak kontrole çağrıldı.

3.2.Ekokardiyografi

Ölçümler için ATL HDI-5000 (Advanced Technology Laboratoires Bathel, wash, 2-4 MHZ fazlı transducer) ekokardiyografi cihazı kullanıldı. Ekokardiyografi, EKG 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 olarak alındı.

Konvansiyonel Ekokardiyografi

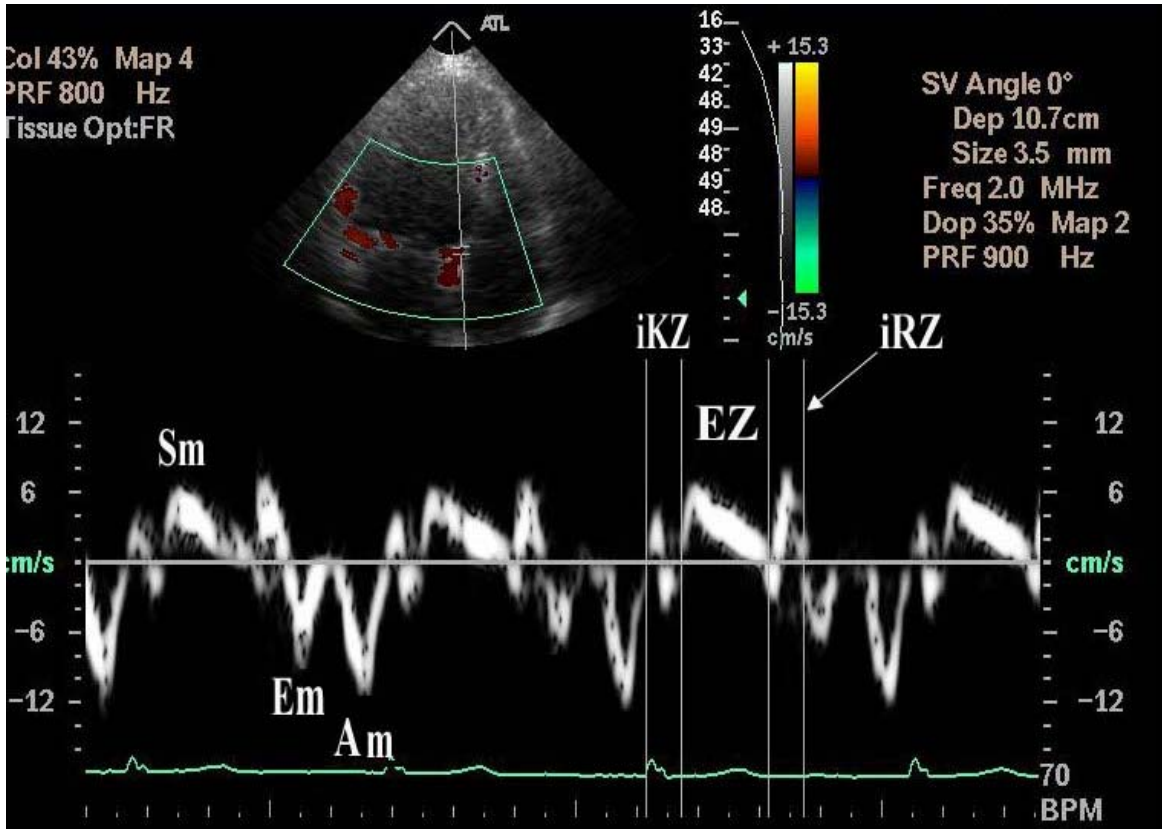
Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda parasternal uzun aks görüntüleme, M-mod görüntüleme ile SV sistol sonu ve diyastol sonu çapları (SVSSÇ ve SVDSÇ), anterior septum ve arka duvar diyastolik kalınlıkları ölçülerek FK hesaplandı. Modifiye simpson yöntemi kullanılarak apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerinden SV hacimleri ve SVEF'leri hesaplandı. Ölçümler teknik olarak en iyi 2 ve 4 boşluk görüntülerden ortalama değer olarak verildi. Apikal 4 boşluk görüntüleme "pulsed wave Doppler sample volumu" mitral kapakçık uç noktalarına yerleştirilerek transmitral akım örneği kaydedildi. Erken diyastolik zirve akım hızı (E), geç diyastolik zirve akım hızı (A) ölçüldü. E hızı deselerasyon zamanı (EDZ) ve E/A oranları hesaplandı. A hızı sonu ve E hızı 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 (Şekil 3). Elde edilen a ve b değerleriyle "a-b/b" formülü kullanılarak konvansiyonel MPI hesaplandı. Ayrıca, apikal 5 boşluk görüntüde sample volum, mitral ve aort kapaklar arasına yerleştirilerek İKZ ve İRZ süreleri ölçüldü.



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

Doku Doppler Görüntüleme

Ölçümler için apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri kullanıldı. Pulse wave doku Doppler görüntüleri; septum, lateral, anterior, inferior duvarların mitral anülüsüne sample volum yerleştirilerek elde edildi. Ayrıca apikal 4 boşluk görüntülerde triküspid anülüse sample volum yerleştirilerek RV doku Doppler kayıtları alındı. 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 (Şekil 3). Tüm elde edilen bu değerler kullanılarak SV ortalama Sm hızı, Em/Am ve mitral E/Em değerleri hesaplandı. Her bir duvar için DDMPİ, “(İKZ + İRZ)/ EZ” formülü kullanılarak hesaplandı. Dört duvarın ortalaması, SV DDMPİ_ort olarak verildi. Sağ ventrikül DDMPİ (RV DDMPİ), yine aynı formül kullanılarak hesap edildi. Bazal ve kontrol ekokardiyografi kayıtları iki farklı kişi tarafından daha önceki değerler bilinmeden kaydedildi.



Sekil 4. Doku Doppler kayıtları ve zaman aralıkları

3.3.İstatistiksel Analiz

Elde edilen değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Bazal ve tedavi sonrası değişimlerin gruplar arası anlamlılığını değerlendirmek için student paired t testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon “bivariate” korelasyon testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ olması istatistiksel anlamlı kabul edildi. Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 15.0 paket programı (SPSS Inc. Chicago, Illinois) ile yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamızda doksorubisin tedavisi alan 45 kanserli hasta tedavi öncesi ve tedavi tamamlandıktan sonra ortalama 5. ayda ekokardiyografik açıdan değerlendirilmiştir. Hastaların klinik özellikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 3). Kullanılan kemoterapi protokolleri ve verilen dozlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 4). Hastaların aldığı kümülatif doksorubisin dozu $268,3\pm 49,9$ mg/m² olarak bulundu (150-360 mg/m² doz aralığı). Bütün hastalar planlanan tedaviyi tamamladılar. Tedaviyi tamamlayan bir hastada kalp yetersizliği gelişti. Diğer hastalar ise tedaviyi gayet iyi tolere ettiler ve tedavi süresince herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri

	<i>Değer</i>
<i>Cinsiyet (kadın: erkek)</i>	<i>37:8</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	<i>50,1±13,6</i>
<i>Antrasiklin tipi</i>	<i>Doksorubisin</i>
<i>Antrasiklin dozu (mg/m²)</i>	<i>268,3±49,9</i>
<i>Siklus sayısı</i>	<i>4,8±0,9</i>
<i>Kontrol Ekokardiyografi zamanı (ay)</i>	<i>5±1,7</i>
<i>VYA*</i>	<i>1,71± 0,11</i>
<i>Kanser tipi</i>	
<i>Meme Ca</i>	<i>33</i>
<i>non-Hodgkin Lenfoma</i>	<i>5</i>
<i>Hodgkin Lenfoma</i>	<i>4</i>
<i>Leiomyosarkom</i>	<i>3</i>

*VYA: Vücut Yüzey Alanı

Tablo 4. Uygulanan kemoterapi rejimleri ve verilen ilaç dozları

<i>Kemoterapi rejimi</i>	<i>İlaç dozu (mg/m²)</i>	<i>Hasta sayısı</i>
<i>CA</i>	<i>C, 600; A, 60</i>	<i>20</i>
<i>CAF</i>	<i>C, 600; A, 60; F, 500</i>	<i>13</i>
<i>ABVD</i>	<i>A, 50; B, 10; V, 1.4; D, 375</i>	<i>4</i>
<i>CHOP</i>	<i>C, 750; H, 50; O, 1.4; P, 100</i>	<i>5</i>
<i>İA</i>	<i>İ, 2500; A, 60</i>	<i>3</i>

Kısaltmalar: C, Siklofosfamid; A, Adriamisin; F, 5-Florourasil; V, Vincristin; D, Dekarbazin; H, Adriamisin; O, Vincristin; P, Prednizolon; İ, İfosfamid.

Konvansiyonel Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan hastaların hepsinde bazal ekokardiyografik değerlendirme normaldi. Tedavi sonrası SVDSÇ ve SVSSÇ’da artış oldu. Hem SVDSÇ hem de SVSSÇ’daki artış istatistiki anlamlılığa ulaştı. Septum kalınlığında artış olurken arka duvar kalınlığında azalma oldu. Kemoterapi sonrası FK’da istatistiki anlamlılığa ulaşan azalma tespit edildi (Tablo 5).

Ortalama SV sistol sonu hacmi (SVSSH_ort) ve diyastol sonu hacimlerinde (SVDSH_ort), 5. ay sonunda bazal değerlere göre artış saptandı. SVSSH_ort’daki artış istatistiki anlamlılığa ulaşırken SVDSH_ort’daki artış anlamlılığa ulaşmadı. Yine modifiye Simpson metoduyla hesaplanan ortalama SVEF (SVEF_ort) değerinde de tedavi sonrası anlamlı bir azalma görülmedi.

Diyastolik disfonksiyon göstergelerinden E hızı ve E/A oranındaki azalma istatistiki anlamlılığa ulaştı. EDZ’de uzama tespit edildi. Doppler ile ölçülen İRZ ve İKZ’ de uzama oldu. İRZ’deki uzama istatistiki anlamlılığa ulaşırken İKZ’deki uzama anlamlılığa ulaşmadı. Konvansiyonel yöntemle hesaplanan MPI’de ise tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı artış tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası konvansiyonel ekokardiyografi aracılığıyla elde edilen parametreler tabloda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması.

	<i>Bazal</i>	<i>Tedavi sonrası</i>	<i>p değeri</i>
<i>SVDSÇ (cm)</i>	<i>4,51±0,42</i>	<i>4,64±0,43</i>	<i>0,018</i>
<i>SVSSÇ (cm)</i>	<i>2,75±0,44</i>	<i>3,00±0,61</i>	<i>0,001</i>
<i>FK</i>	<i>38,18±6,19</i>	<i>35,38±6,60</i>	<i>0,001</i>
<i>SVSSH_ort (ml)</i>	<i>34,22± 9,32</i>	<i>40,15± 15,40</i>	<i>0,001</i>
<i>SVDSH_ort (ml)</i>	<i>86,48± 19,12</i>	<i>90,95± 22,25</i>	<i>AD</i>
<i>SVEF_ort</i>	<i>61,50± 2,85</i>	<i>60,94± 2,45</i>	<i>AD</i>
<i>E hız (cm/sn)</i>	<i>69,44±14,83</i>	<i>63,02±13,85</i>	<i>0,001</i>
<i>A hız (cm/sn)</i>	<i>75,08±18,43</i>	<i>72,68±17,42</i>	<i>AD</i>
<i>E/A</i>	<i>0,99±0,39</i>	<i>0,91±0,27</i>	<i>0,038</i>
<i>EDZ (msn)</i>	<i>147,11±27,72</i>	<i>153,80±23,65</i>	<i>AD</i>
<i>İRZ (msn)</i>	<i>95,15±21,11</i>	<i>103,51±18,56</i>	<i>0,004</i>
<i>İKZ (msn)</i>	<i>61,55±16,84</i>	<i>63,44±14,80</i>	<i>AD</i>
<i>MPI</i>	<i>0,56± 0,11</i>	<i>0,61±0,10</i>	<i>0,005</i>

p değeri <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

AD: İstatistiksel anlamlı değil (*p*>0.05)

Doku Doppler Görüntüleme

Sol ventrikül için hesaplanan Sm_ort, Em_ort hızları ve Em/Am_ort değerinde tedavi sonrası istatistiki anlamlı azalma görüldü. E/Em_ort değerinde artış görüldü fakat bu istatistiki anlamlılığa ulaşmadı. Sol ventrikül DDMPİ_ort değerinde ise istatistiki anlamlılığa ulaşan artış tespit edildi. Tedavi sonrasında hem RV Sm değerinde hem de RV DDMPİ değerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Sol ve sağ ventrikül doku Doppler parametrelerinin karşılaştırması tabloda gösterilmiştir (Tablo 6).

Sol ventrikülün dört duvarı için alt grup analizi yapıldığında ise bütün duvarlarda Sm ve Em hızında belirgin azalma görülürken Em/Am oranındaki azalma sadece anterior duvarda belirgindi (Tablo 7). Sol ventrikül duvarlarının DDMPİ değerleri ayrıntılı olarak Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Sol ve sağ ventrikül doku Doppler parametreleri

	<i>Bazal</i>	<i>Tedavi sonrası</i>	<i>p değeri</i>
<i>Sm_ort (cm/sn)</i>	<i>9,85± 1,45</i>	<i>8,74± 1,29</i>	<i>0,00</i>
<i>Em_ort (cm/sn)</i>	<i>10,70±2,91</i>	<i>9,31±2,75</i>	<i>0,00</i>
<i>Em/Am_ort</i>	<i>0,98± 0,39</i>	<i>0,88±0,35</i>	<i>0.031</i>
<i>E/Em_ort</i>	<i>7,09± 2,24</i>	<i>7,45± 2,37</i>	<i>AD</i>
<i>DDMPİ_ort</i>	<i>0,51± 0,09</i>	<i>0,59±0,09</i>	<i>0,00</i>
<i>RV Sm (cm/sn)</i>	<i>14,07± 2,72</i>	<i>13,56± 2,60</i>	<i>AD</i>
<i>RV DDMPİ</i>	<i>0,49 ± 0,14</i>	<i>0,50 ± 0,12</i>	<i>AD</i>

p değeri <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

AD: İstatistiksel anlamlı değil (*p*>0.05)

Tablo 7. Sol ventrikül duvarlarının doku Doppler görüntüleme ile alt grup analizi

	<i>Bazal</i>	<i>Tedavi sonrası</i>	<i>p değeri</i>
<i>Septal Sm (cm/sn)</i>	<i>9,15± 1,29</i>	<i>8,28±1,24</i>	<i>0,000</i>
<i>Septal Em (cm/sn)</i>	<i>9,44±2,89</i>	<i>8,37±2,57</i>	<i>0,009</i>
<i>Septal Em/Am</i>	<i>0,97±0,84</i>	<i>0,79±0,33</i>	<i>AD</i>
<i>Lateral Sm (cm/sn)</i>	<i>11,33±2,44</i>	<i>9,73±2,22</i>	<i>0,000</i>
<i>Lateral Em (cm/sn)</i>	<i>12,50±3,89</i>	<i>11,04±3,90</i>	<i>0,001</i>
<i>Lateral Em/Am</i>	<i>1,11±0,52</i>	<i>1,02±0,54</i>	<i>AD</i>
<i>Anteriyor Sm (cm/sn)</i>	<i>9,23±2,01</i>	<i>8,09±1,52</i>	<i>0,000</i>
<i>Anteriyor Em (cm/sn)</i>	<i>10,12±3,33</i>	<i>8,37±2,80</i>	<i>0,000</i>
<i>Anteriyor Em/Am</i>	<i>0,97± 0,41</i>	<i>0,87 ± 0,41</i>	<i>0,011</i>
<i>İnferiyor Sm (cm/sn)</i>	<i>9,67±1,35</i>	<i>8,84±1,23</i>	<i>0,000</i>
<i>İnferiyor Em (cm/sn)</i>	<i>10,73±3,02</i>	<i>9,47±3,25</i>	<i>0,009</i>
<i>İnferiyor Em/Am</i>	<i>0,88±0,35</i>	<i>0,86±0,36</i>	<i>AD</i>

p değeri <0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

AD: İstatistiksel anlamlı değil (*p*>0.05)

Tablo 8. Sol ventrikül duvarlarının DDMPİ değerleri

	<i>Bazal</i>	<i>Tedavi sonrası</i>	<i>p değeri</i>
<i>Septal DDMPİ</i>	<i>0,51 ± 0,12</i>	<i>0,58 ±0,10</i>	<i>0,001</i>
<i>Lateral DDMPİ</i>	<i>0,50 ± 0,13</i>	<i>0,58± 0,15</i>	<i>0,000</i>
<i>Anteriyor DDMPİ</i>	<i>0,52 ±0,12</i>	<i>0,62 ±0,14</i>	<i>0,000</i>
<i>İnferiyor DDMPİ</i>	<i>0,49±0,11</i>	<i>0,57 ± 0,13</i>	<i>0,000</i>

Parametreler arası korelasyon değerlendirildiğinde ise doksorubisin dozuyla sadece SV DDMPİ_ort' deki değişim arasında korelasyon tespit edildi ($r= 0.35$ $p= 0.015$). Fakat SV konvansiyonel MPI' deki değişimle doz arasında korelasyon yoktu ($r= 0.11$ $p= 0.6$). Doksorubisin dozu ve E/A oranı arasında da korelasyon yoktu ($r= 0.05$ $p= 0.70$).

5.TARTIŞMA

Çalışmamız; doksorubisin alan hastalarda erken dönemde SV için konvansiyonel yöntem ile elde edilen E hızı ve E/A oranında anlamlı azalma, İRZ'de anlamlı uzama; doku Doppler görüntüleme ile elde edilen Sm, Em hızları ve Em/Am oranında da anlamlı azalma olduğunu gösterdi. Hem konvansiyonel hem de doku Doppler tekniği ile elde edilen MPI'de anlamlı artış tespit edildi. Doksorubisin dozu ile doku Doppler tekniğiyle elde edilen DDMPİ arasında korelasyon bulunurken konvansiyonel MPI arasında korelasyon tespit edilmedi. Ayrıca mevcut çalışmamız, doksorubisinin SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkilerken RV fonksiyonları üzerinde tespit edilebilir bir etki oluşturmadığını gösterdi.

Doksorubisin, günümüz kanser tedavi protokollerinde oldukça sık kullanılan bir antineoplastik türüdür. Doksorubisin oldukça etkili bir antineoplastik olmasına karşın erken ve geç dönemde görülen kardiyotoksik etkileri onun kullanımını sınırlandırmaktadır. Kardiyomiyopati gelişen bu hastalarda tedavi seçeneklerinin yetersiz olması ve mortalitenin de yüksek olması nedeniyle kardiyotoksitenin erken dönemde teşhisi önem arz etmektedir. Doksorubisin kardiyotoksitesi uzun bir dönem sessiz ve ilerleyici seyrettiğinden doksorubisin alan hastaların kardiyak fonksiyonlarının yakın takibi çok önemlidir. Özellikle EF gibi rutinde kullanılan SV fonksiyon parametrelerinin henüz etkilenmediği asemptomatik hastalarda erken kardiyak hasarı saptayacak ve ilerideki tedaviyi şekillendirecek monitorizasyon tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde kardiyak hasarı değerlendirmede en sıklıkla RNA ve ekokardiyografi aracılığıyla elde edilen SVEF parametresi kullanılmaktadır. Fakat erken dönemde SVEF'si bozulmadığı için kardiyak hasarın tespiti zorlaşmaktadır. Bu, büyük oranda kardiyak hasar kritik bir noktaya ulaşıncaya kadar SVEF'sinde fark edilir bir değişiklik olmamasından kaynaklanmaktadır. Zaten bu noktadan sonra klinik kötüleşme hızla ilerlemektedir.

Prospektif, uzun süreli gözlemsel bir çalışmada kardiyomiyopati gelişimine sebep olan doksorubisinin kardiyotoksik etkilerinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (99). Başka bir çalışmada ise SV diyastolik disfonksiyonundan sorumlu doksorubisin dozunun 356-388 mg/m², dilate kardiyomiyopati gelişimine sebep olan doz seviyesinin ise 533 mg/m² civarında olduğu belirtilmiştir (100). Lee ve ark. düşük doz doksorubisin tedavisi sonrası sistolik fonksiyonlardan ziyade diyastolik fonksiyonların olumsuz etkilendiğini göstermişlerdir (75). Marchandise ve ark. doksorubisinle tedavi edilen erişkin hastalarda SV FK'da saptanabilir bir azalma olmadan İRZ'de % 32 uzama, E hızında ise % 18 azalma saptamışlardır (74). Çalışmamızda da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak E hızı ve E/A oranında anlamlı azalma, İRZ'de anlamlı uzama tespit edildi.

Doku Doppler görüntüleme son zamanlarda kullanıma giren yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir tekniktir. Doku Doppler, konvansiyonel Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Çalışmamızda doku Doppler ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametrelerinden Em hızı ve Em/Am oranında anlamlı azalma, E/Em oranında ise anlamlı olmayan bir artış tespit edildi. Sol ventrikülün dört duvarı için alt grup analizi yapıldığında ise Em/Am oranındaki azalmanın özellikle anterior duvarda belirgin olduğu görüldü. Sol ventrikülün relaksasyonunu yansıtan Em hızındaki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken göstergelerinden biridir (101). 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). Doksorubisin 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 (102). Epirubisin alan hastaların değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise tedavi sonrası Em hızında anlamlı azalma görülürken Sm hızındaki azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (103). Hasta grubumuzda SVEF'sinde anlamlı bir değişiklik olmaksızın SV için hesaplanan Sm_ort hızında tedavi sonrası istatistiksel anlamlı azalma görüldü. Doku Doppler aracılığıyla elde edilen mevcut bulgularımız doksorubisin tedavisi sonrası erken dönemde hem diyastolik hem de sistolik disfonksiyon geliştiğini göstermektedir.

Konvansiyonel MPI, SV'nin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını bir arada gösteren bir parametredir. Miyokard performans indeksinin SV fonksiyonlarının invaziv ve noninvaziv diğer ölçümleriyle korele olduğu gösterilmiştir (89). Birçok çalışmada MPI'nin dilate kardiyomyopati, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyopulmoner hastalıkların prognozunu tayin etmede kullanılmasına dair veriler elde edilmiştir (90, 91). 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 (96). Yazarlar, subklinik kardiyotoksiteyi saptamada MPI'nin standart ekokardiyografik ölçümlerden daha hassas bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Erişkin hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise 420 mg/m² doksorubin tedavisi sonrası konvansiyonel MPI'deki değişimin artan

antrasiklin dozuyla korele olduğu gösterilmiştir (97). Çalışmamızda konvansiyonel MPI'deki artış, istatistiki anlamlılığa ulaştı. Fakat doksorubisin dozu ile konvansiyonel MPI'deki değişim arasında korelasyon tespit edilmedi ($r= 0.11$ $p= 0.6$). Bunun muhtemel iki sebebi olabilir. Birincisi, çalışmamızdaki ekokardiyografi kontrollerinin diğer çalışmalara göre daha erken dönemde (6.ay) yapılmış olması; ikincisi, doksorubisin dozunun daha düşük olmasıdır. Günümüzde, sistolik fonksiyonları normal fakat artmış MPI'si olan asemptomatik hastaların yönetimi net değildir. Çünkü MPI ile saptanan subklinik miyokardiyal hasarın bu hastalardaki prognostik önemi tam olarak bilinmemektedir.

Doku Doppler yöntemi ile hesaplanan DDMPİ, kalp hızı değişikliğinden konvansiyonel MPI'ye göre daha az etkilenmektedir (93). Görüntülerin kolay elde edilebilir olması da ayrı bir avantajı olarak görünmektedir. Mevcut çalışmamız doksorubisin tedavisi sonrası erişkin hastalarda kardiyotoksisiteyi göstermede DDMPİ'nin kullanıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda bütün hastalardan konvansiyonel MPI'ye ilaveten hem SV hem de RV için PWDD metodu ile DDMPİ hesaplandı. Çalışmamızda SVEF'sinde anlamlı bir değişiklik olmaksızın SV DDMPİ_ort'sında anlamlı artış görüldü. Sol ventrikülün dört duvarı için alt grup analizi yapıldığında ise anterior duvar DDMPİ' sindeki artış diğer duvarlara göre daha belirgindi. Konvansiyonel MPI'nin tersine kümülatif doksorubisin dozu ve DDMPİ_ort'daki değişim arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ($r= 0.35$ $p= 0.015$). Bu sonuç, subklinik kardiyak hasarı tespit etmede özellikle erken dönemde DDMPİ'nin konvansiyonel MPI'ye göre daha hassas ve kullanılabilir olduğunu düşündürmektedir.

Doksorubisin alan hastalarda RV fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğine dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Antrasiklin kardiyotoksisitesinin yol açtığı histolojik değişiklikleri inceleyen araştırmacılar, RV'den ziyade SV fonksiyonlarının olumsuz etkilendiğini göstermişlerdir (104, 105). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada doksorubisin tedavisi alan 23 erişkin hastanın hem SV hem RV fonksiyonları konvansiyonel MPI aracılığıyla değerlendirilmiştir (106). Çalışmada doksorubisin tedavisi sonrası SV konvansiyonel MPI'de anlamlı artış olurken RV konvansiyonel MPI'sinde bir değişiklik tespit edilmemiştir. Yazarlar bu farkın ventriküller arası rezerv ve afterload farklılığından kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdir. Doksorubisin tedavisi sonrası RV fonksiyonlarının doku Doppler ile değerlendirilmesine dair literatürde veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise doksorubisin alan hastaların RV fonksiyonları DDMPİ aracılığıyla değerlendirildi. Biz de daha önceki çalışmayı destekler mahiyette veriler elde ettik. Sol ventrikül DDMPİ_ort'sında anlamlı artış olurken RV DDMPİ' sinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Ayrıca RV Sm hızında

da anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Doksorubisin kullanımının SV ve RV fonksiyonları üzerine olan bu farklı etkilerinin altında yatan muhtemel bir mekanizma olarak řu söyleyenebilir: Doksorubisin kullanımının SV duvar stres ve sistemik vasküler rezistansta artışa neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olup düşük basınçlı bir sisteme sahip olan RV fonksiyonları bu muhtemel mekanizmayla korunmuş veya antrasiklinlerin kardiyotoksik etkileri azaltılmış olabilir (107-109).

SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen veriler doksorubisin tedavisi sonrası erken dönemde çok yüksek dozlarda olmasa dahi SV' nin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarında bozukluğun gelişebileceğini göstermektedir. İlginç olarak doksorubisinin kalp fonksiyonları üzerine olan bu olumsuz etkileri, onkologlar tarafından düşük doz olarak kabul edilen bir doz seviyesinde gerçekleşmiştir. Çalışmamızda PWDD ile elde edilen DDMPİ'nin doksorubisin kardiyotoksitesininin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan doksorubisin tedavisinin asıl olarak SV fonksiyonlarını özellikle de anteriyor duvarı olumsuz yönde etkilediği, RV fonksiyonlarını etkilemediği DDMPİ aracılığıyla literatürde ilk kez gösterilmiştir. Bulgularımız, bu metodun doksorubisin tedavisi süresince kardiyak fonksiyonların erken ve doğru değerlendirilmesine imkan sağlayacağına, ayrıca tedavinin kesilmesi, değiştirilmesi veyahut kardiyoprotektif tedavinin başlanması zamanının belirlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu düşüncemizin desteklenebilmesi için uzun süre takipli, yüksek sayıda hasta içeren klinik araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Kontrol grubunun olmayışı, hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa oluşu ve hastaların doksorubisinle eşzamanlı diğer kemoterapotikleri (akut kardiyotoksik etkileri olduğu bilinen siklofosfamid ve 5-FU çok düşük dozlarda kullanılmıştır) almış olmaları çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

6. ÖZET

DOKSORUBİSİN TEDAVİSİNİN KALP FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN GÜNCEL EKOKARDİYOGRAFI PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Doksorubisin kemoterapisinin, sol ventrikül (SV) ve sağ ventrikül (RV) fonksiyonlarına etkisini prospektif olarak değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlandı.

Metod: Doksorubisin kemoterapisi alan 45 hasta (erkek-kadın oranı, 8:37; ortalama yaş, 50,1±13,6 yıl) çalışmaya kaydedildi. Doksorubisin kemoterapisi almadan önce ve tedavi tamamlandıktan sonra ortalama 5. ayında klinik ve ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Bütün hastalara konvansiyonel ekokardiyografi ve kardiyak fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri saptamada hassas bir teknik olan doku Doppler görüntüleme uygulandı. Ortalama kümülatif doksorubisin dozu 268,3 ± 49,9 mg/m² bulundu (doz aralığı, 150-360 mg/m²). Ayrıca ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede konvansiyonel ekokardiyografi ile elde edilen miyokardiyal performans indeksi (MPI) ve doku Doppler ile elde edilen MPI (DDMPI) parametreleri kullanıldı.

Bulgular: Doksorusininin ortalama 268 mg/m² dozu ile SV fonksiyonlarında aşağıdaki değişiklikler oluştu: izovolumetrik relaksasyon zamanında uzama olurken E hızı, E/A oranında azalma ve doku Doppler tekniği ile ölçülen hem Sm ve Em hızlarında hem de Em/Am oranında azalma oldu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda önemli bir değişiklik gözlenmedi. Sol ventrikülün konvansiyonel MPI'si arttı (0,51± 0,09; 0,59±0,0, p= 0.00) fakat bu artış kümülatif doksorubisin dozuyla korele değildi (r= 0.11 p= 0.6). Doku Doppler ile elde edilen SV DDMIPI de artış gösterdi (0,51± 0,09; 0,59±0,09, p= 0.00). Bu artışın kümülatif doksorubisin dozuyla korele olduğu tespit edildi (r= 0.35 p= 0.015). Doku Doppler ile elde edilen RV DDMIPI' de önemli bir değişiklik meydana gelmedi (0,49 ± 0,14; 0,50 ± 0,12, p=0.56).

Sonuç: Elde ettiğimiz veriler: (a) potansiyel olarak zararlı olduğu bilinen doksorubisin dozlarının altındaki seviyelerde gizli kardiyak hasarın görülebileceğini ve (b) düşük doz doksorubisinin SV fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyebileceğini fakat RV fonksiyonlarını etkilemediğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Doksorubisin, ekokardiyografi, MPI

7. ABSTRACT

EVALUATION OF THE CARDIAC EFFECTS OF DOXORUBICIN THERAPY BY CURRENT ECHOCARDIOGRAPHY PARAMETERS

Objective: This study was designed to prospectively assess the effect of doxorubicin based chemotherapy on the left ventricular (LV) and right ventricular (RV) functions.

Methods: Forty-five consecutive patients (male-to-female ratio, 8:37; mean age, $50,1 \pm 13,6$ years) requiring doxorubicin-containing chemotherapy were enrolled. Clinical and echocardiographic assessments performed before were given doxorubicin and fifth months after completion of their chemotherapy. All patients underwent conventional echocardiography and tissue Doppler imaging (TDI), a very accurate technique for detecting minimal changes in cardiac function. The mean cumulative doxorubicin dose was $268,3 \pm 49,9 \text{ mg/m}^2$ (range, 150 to 360 mg/m^2). In addition, the Myocardial Performance Index (MPI) obtained by conventional echocardiography and the MPI obtained by TDI were used to evaluate the ventricular functions.

Results: The following significant changes in LV function occurred only after 268 mg/m^2 of doxorubicin dose: a decrease in conventional early diastolic (E) velocities, E/A ratio, whereas isovolumetric relaxation time was prolonged and a reduction in both the S_m , E_m velocities and in the E_m/A_m ratio as measured using the TDI technique. No significant changes in LV ejection fraction were observed. The LV MPI obtained by conventional echocardiography increased ($0,51 \pm 0,09$ vs $0,59 \pm 0,0$, $p= 0.00$) but did not correlate with cumulative doxorubicin dose ($r= 0.11$ $p= 0.6$). The MPI obtained by TDI also increased ($0,51 \pm 0,09$ vs $0,59 \pm 0,09$, $p= 0.00$). This rise correlated with cumulative doxorubicin dose ($r= 0.35$ $p= 0.015$). There was no significant change in the RV MPI obtained by TDI ($0,49 \pm 0,14$ vs $0,50 \pm 0,12$, $p=0.56$).

Conclusions: Our data suggest that: (a) subtle cardiac injury may be seen by the doxorubicin doses below the level known to be potentially carditoxic and (b) the low-dose doxorubicin may be poorly effect on LV function but does not affect RV function.

Keywords: Doxorubicin, echocardiography, MPI

8. KAYNAKLAR

1. Giorgio M, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
2. Muller I, Niethammer D, Bruchelt G. Anthracycline-derived chemotherapeutics in apoptosis and fren radical cytotoxicity. *J Mol Med* 1998;1(2):491-4.
3. Elliott, P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006;33:2-7.
4. Singal PK, Deally CMR, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: A concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:817-28.
5. Singal PK, Iliskovic N, Li T, et al. Adriamycin cardiomyopathy: Pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997;11:931-6.
6. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation* 2000;102:2105-10.
7. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339:900-5.
8. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-17.
9. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.
10. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-8.
11. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003; 97:2869-79.
12. Cortes EP, Lutman G, Wanka J, Wang JJ, Pickren J, Wallace J, et al. Adriamycin (NSC-123127) cardiotoxicity: a clinicopathologic correlation. *Cancer Chemother Rep*. 1975; 6:215-25.
13. Pratt CB, Ransom JL, Evans WE. Age-related adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1381-5.
14. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996;7:687-93.
15. Lluch A, Ojeda B, Colomer R, et al. Doxorubicin and paclitaxel in advanced breast carcinoma: importance of prior adjuvant anthracycline therapy. *Cancer* 2000; 89:2169-75.
16. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983; 51:1167-74.
17. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60:1213-8.
18. Lenaz L, Page JA. Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev*. 1976;3:111-20.
19. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:955-61.
20. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:873-9.
21. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA* 1978; 240:1603-6.
22. Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985;56:1361-5.
23. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardigraphy. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
24. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
25. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324:808-15.

26. Yeung ST, Yoong C, Spink J, Galbraith A, Smith PJ. Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet* 1991;337:816-8.
27. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol* 1992; 70:73-7.
28. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
29. Leandro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, Airhart C, Greenberg M, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol* 1994;74:1152-6.
30. LaMonte CS, Yeh SD, Straus DJ. Long-term follow-up of cardiac function in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal irradiation and combination chemotherapy including doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:439-44.
31. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96:133-9.
32. Speyer JL, Green MD, Dubin N, et al. Prospective evaluation of cardiotoxicity during a six-hour doxorubicin infusion regimen in women with adenocarcinoma of the breast. *Am J Med* 1985; 78:555-63.
33. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 2002;20:1677-82.
34. Berrak SG, Ewer MS, Jaffe N, Pearson P, Ried H, Zietz HA, et al. Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuous-infusion schedules. *Oncol Rep* 2001;8:611-4.
35. Bennett JM, Muss HB, Doroshow JH, et al. A randomized multicenter trial comparing mitoxantrone, cyclophosphamide, and fluorouracil with doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil in the therapy of metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:1611-20.
36. Hortobagyi GN, Yap HY, Kau W, et al. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12:57-62.
37. Findlay BP, Walker-Dilks C. Epirubicin, alone or in combination chemotherapy, for metastatic breast cancer. Provincial Breast Cancer Disease Site Group and the Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1998;2:140-6.
38. Jackson JA, Reeves JP, Muntz KH, Kruk D, Prough RA, Willerson JT, et al. Evaluation of free radical effects and catecholamine alterations in adriamycin cardiotoxicity. *Am J Pathol* 1984; 117:140-53.
39. Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* 1977;197:165-7.
40. Schell FC, Yap HY, Blumenschein G, et al. Potential cardiotoxicity with mitoxantrone. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1641-43.
41. Marie Young A, Dhillon T, Bower M. Cardiotoxicity after liposomal anthracyclines. *Lancet Oncol* 2004;5:654.
42. Andreopoulou E, Gaiotti D, Kim E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin HCL (PLD; Caelyx/Doxil(R)): Experience with long-term maintenance in responding patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007;18:716-21.
43. Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol* 1998;9:711-6.
44. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28:1063-72.
45. Dalen E, Caron H, Dickinson H, Kremer L. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003917.
46. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-32.
47. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20:2895-903.

48. Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, et al. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sci* 1999;65:1265-74.
49. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62.
50. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114:2474-81.
51. Tjeerdsma G, Meinardi MT, van der Graaf WTA, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: Autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999;81:419-23.
52. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997;96:2641-8.
53. Meinardi MT, Van der Graaf WT, Van Veldhuisen DJ, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1999;25:237-47.
54. Billingham ME, Bristow MR. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treatment Symposia* 1984;3:71-6.
55. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-83.
56. Piver MS, Marchetti DL, Parthasarathy KL, Bakshi S, Reese P. Doxorubicin hydrochloride (Adriamycin) cardiotoxicity evaluated by sequential radionuclide angiocardiology. *Cancer* 1985; 56:76-80.
57. Ritchie JL, Singer JW, Thorning D, Sorensen SG, Hamilton GW. Anthracycline cardiotoxicity: clinical and pathologic outcomes assessed by radionuclide ejection fraction. *Cancer* 1980; 46:1109-16.
58. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146-62.
59. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography) Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95:1686-744.
60. Feigenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. Sixth edition. *Echocardiography*. Williams-Wilkin 2005 p:138-180.
61. Feigenbaum H. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chamber. Feigenbaum H (Ed.). *Echocardiography*. 5 th ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1994;C3:134-180.
62. William GA, Labowitz AJ. Doppler estimation of cardiac output: principles and pitfalls. *Echocardiography*. 1987; 4: 355-374.
63. Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiography determination of wall motion of index in an unselected population with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*.1990;65:567-76.
64. DeMaria AN, Blanchard DG. Ekokardiyografi: In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst' s The Heart. Türkçe I. Baskı. 2002; pp: 343-460.
65. Isaaaz 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.
66. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-58.
67. 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(1):25-31.
68. Dağdeviren B, Eren M, Görgülü Ş, ve ark. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun belirlenmesinde doku Doppler yönteminin değeri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001;1:85-9.

69. 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.
70. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:970-7.
71. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J* 2000; 139:710-5.
72. Hedberg P, Jonason T, Henriksen E, 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
73. 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.
74. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989;118:92-8.
75. Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skeel RT. Alternations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:184-8.
76. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-9.
77. 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;350:1953-9.
78. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Alchhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G, et al. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. *Eur J Pediatr* 1995;154:201-4.
79. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. *Kardiyoloji Derlemeleri/Diyastolik Fonksiyonların Degerlendirilmesi*. Arset Matbaacılık San. ve Tic. A.S.2000. s 31-51.
80. Masson S, Staszewsky L, Annoni G, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, improves diastolic function in aged rats with small-to-moderate myocardial infarction. *J Card Fail* 2004;10: 433-41.
81. Küçükoglu SM, Ökçün B. Diyastolik kalp yetersizligi. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V. *Klinik kardiyoloji Ankara, MN medikal&Nobel Ltd, 2004; pp.333-346.*
82. Ommen SR, Nishumura RA, Appleton CP, 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. Courtois M, Kovajcs S, Ludbrook P. Transmitral pressure-flow velocity relation: Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation* 1988;78:661-671.
85. Garcia M, Smedira N, Greenberg N, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:201-208.
86. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, et al. 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.
87. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assesment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with Standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609-17.

88. 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.
89. 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 Echocardiogr* 1997;10:169-78.
90. 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;82:1071-6
91. 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
92. 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 Echocardiogr* 2005;18:1270-6.
93. Schaefer A, Gerd MP, Keiner D, et al. 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;e:1-9.
94. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, Yamaguchi K, Nishimura-Shirono E, Yamasa T, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001;42:483-93.
95. 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 Echocardiogr* 2005;18:873-81.
96. 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;87:1120-2.
97. 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 Nov;22(6):393-7.
98. Ajjola OA, Nandigam KV, Chabner BA, et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in the management of Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:1371.
99. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: A prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 699-709.
100. Katamadze NA, Lartsuliani KP, Begishvili NN, et al. The feature of cardiac remodeling process at doxorubicin chemotherapy and idiopathic dilatative cardiomyopathy. *Georgian Med News* 2006;130:61-4.
101. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *JACC* 2003;41:820-6.
102. 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;7:141-6.
103. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 2007 Sep;12(9):1124-33.
104. Kajihara H, Yokozaki H, Yamahara M, Kadomoto Y, Tahara E. Anthracycline-induced myocardial damage: an analysis of 16 autopsy cases. *Pathol Res Pract* 1986;181:434-41.
105. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: hemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986;55:274-82.
106. Belham M, Kruger A, Pritchard C. The Tei index identifies a differential effect on left and right ventricular function with low-dose anthracycline chemotherapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 Feb;19(2):206-10
107. Iarussi D, Galderisi M, Ratti G, Tedesco MA, Indolfi P. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in children. *Clin Cardiol* 2001;24:663-9.

108. Pinarli FG, Oguz A, Tunaoglu FS, Karadeniz C, Gokcora N, Elberg S. Late cardiac evaluation of children with solid tumors after anthracycline chemotherapy. *Paediatr Blood Cancer* 2005;44:370-7.
109. Massidda B, Fenu MA, Ionta MT, Tronci M, Foddi MR. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: a non-invasive hemodynamic study. *Anticancer Res* 1997;17:663-8.

9. TEŞEKKÜR

Bugüne dek hayattaki en büyük destek ve yardımcıım olan anneme ve aileme; iyi bir insan ve hekim olmamız için gayret sarfeden, dertlenen kıymetli hocam Prof. Dr. Hasan GÖK'e; hem asistanlık süremde hem de tez hazırlama sürecinde bilgi ve tecrübesinden istifade etmeye çalıştığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR'e ve kardiyoloji kliniğinin tüm öğretim üyelerine; kardiyolojinin kendine has yoğunluğuna ve sıkıntısına rağmen dostluğın, kardeşliğin ve muhabbetin hiç eksik olmadığı, gelenin gideni aratmadığı, başta asistan arkadaşlarım olmak üzere kardiyoloji kliniğinin tüm çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Suzi Selim AYHAN