

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEVACİZUMAB'LA TEDAVİ EDİLEN KOLON KANSERLİ
HASTALARDA BEVACİZUMAB'IN SOL VE SAĞ
VENTRİKÜLÜN SİSTOLİK, DİYASTOLİK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Maharram NASİFOV

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2012**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEVACİZUMAB'LA TEDAVİ EDİLEN KOLON KANSERLİ
HASTALARDA BEVACİZUMAB'IN SOL VE SAĞ
VENTRİKÜLÜN SİSTOLİK, DİYASTOLİK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Maharram NASİFOV

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr. Necmi ATA**

**ESKİŞEHİR
2012**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Maharram NASİFOV'a ait "Bevacizumab'la tedavi edilen kolon kanserli hastalarda bevacizumab'ın sol ve sağ ventrikülün sistolik, diyastolik fonksiyonları üzerine etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Necmi ATA
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Taner ULUS
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Necmi ATA'ya, asistanlığım süresince eğitimimde gösterdikleri özen, paylaştıkları deneyimler nedeni ile Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR, Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof.Dr. Bülent GÖRENEK, Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU, Prof.Dr. Ömer GÖKTEKİN, Doç.Dr. Alparslan BİRDANE hocalarıma, tezimin yazılımında ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Uğur YAZICI'ya, ekokardiyografik değerlendirmelerde katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Taner ULUS'a, araştırmamızın planlanması ve yürütülmesinde yardımcı olan, hasta seçiminde ve takibinde rehberliğini esirgemeyen Tıbbi Onkoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr. Bülent YILDIZ'a teşekkür ederim.

ÖZET

Nasifov, M. Bevacizumab'la tedavi edilen kolon kanserli hastalarda bevacizumab'ın sol ve sağ ventrikülün sistolik, diyastolik fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fköltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Çalışmada bevacizumabın sol ve sağ ventrikülün sistolik, diyastolik fonksiyonlarına olan etkisine baktık. Bunun için bevacizumab kemoterapisi alan toplam 20 (14'ü erkek, 6'sı kadın) kolorektal kanser hastasını çalışmaya dahil ettik. Bütün hastalara tedavi öncesinde ve tedavi başlangıcından 3 ay sonra klinik değerlendirmeler yapılarak; konvansiyonel ekokardiyografi ve kardiyak fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri saptamada hassas bir teknik olan doku Doppler görüntüleme uygulandı. Hastaların konvansiyonel ekokardiyografik ve doku Doppler parametrelerine bakıldı, alınan sonuçlar karşılaştırıldı. Konvansiyonel ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ($p=0.001$), mitral E-dalgasında ($p=0.001$) ve E/A oranında ($p=0.025$) istatistiksel olarak anlamlı azalma, İVRZ($p=0.019$)' de ise uzama gözlemlendi. Doku Doppler ekokardiyografide septal E/Ea oranında ($p=0.04$), lateral E-dalgasında($p=0.03$), lateral Ea/Aa oranında($p=0.05$), RV E-dalgasında($p=0.017$) ve RV Ea/Aa oranında($p=0.01$) istatistiksel anlamlı azalma saptandı. Sonuç olarak kolorektal kanser hastalarında bevacizumab kullanımının kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına olumsuz etki ettiği bulundu. Bu nedenle bevacizumab tedavisi alan hastaların kalp yetmezliği gelişmesi açısından yakın takip edilmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, bevacizumab, doku Doppler

ABSTRACT

Nasifov, M. Searching the effect of Bevacizumab on left and right ventricle's systolic and diastolic functions in patients with colon cancer who were treated with bevacizumab. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Medical Specialization Thesis, Eskisehir, 2012. In our study, we have searched the effect of bevacizumab on left and right ventricles' systolic and diastolic functions. 20 patients (men: 14, women: 6) with colorectal cancer who have been treated with bevacizumab were included. Before and 3 months after the beginning of the treatment, conventional echocardiography and tissue Doppler echocardiography; a sensitive method to determine minimal changes in cardiac functions; were used in all patients to establish the cardiac functions with clinical assessment. The results were compared. From the results of conventional echocardiography; decrease in left ventricle's ejection fraction (p:0.001), mitral valve's E wave (p:0.001), mitral valve's E/A ratio (p:0.025) and increase in IVRZ (p:0.019) were statistically significant. From the results of tissue doppler echocardiography; decrease in septal wall's E/Ea ratio (p:0.04), lateral wall's E wave (p:0.03), lateral wall's Ea/Aa ratio (p:0.05), right ventricle's E wave (p:0.017) and right ventricle's Ea/Aa ratio (p:0.01) were statistically significant. Consequently in our study we have found out that the effect of the treatment with bevacizumab on systolic and diastolic cardiac functions is unfavourable. So, it is suggested that patients with colorectal cancer who have been treated with bevacizumab needs to be checked up carefully about development of heart failure.

Key Words: colorectal cancer, bevacizumab, tissue Doppler

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kolorektal Kanser	3
2.2.Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü	5
2.2.1. Bevacizumab	5
2.3. Ekokardiyografi	7
2.3.1.Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	8
2.3.2. Doku Doppler Ekokardiyografi	11
2.4. Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi	16
2.5. Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Grubu	27
3.2. Standart Ekokardiyografik Çalışma	28
3.3. Doku Doppler Ekokardiyografik Çalışma	29
3.4. İstatistiksel Analiz	33
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Geç diyastolik dalğa
DDG	Doku Doppler görüntüleme
DM	Diabetes Melitus
E	Erken diyastolik dalğa
EDZ	E-dalğasının deselerasyon zamanı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografiya
EKO	Ekokardiyografiya
FU	Fluorouracil
FK	Fraksiyonel kısaltma
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
İVGZ	İzovolümetrik gevşeme zamanı
İVK	İzovolümetrik kontraksiyon
İVR	İzovolümetrik releksasyon
İVS	İntraventriküler septum
LA	Sol atriyum
LV	Sol ventrikül
PVd	Pumoner ven diyastolik dalğa
PVs	Pulmoner ven sistolik dalğa
PWDD	Pulse wave doku Doppler
RA	Sağ atriyum
RV	Sağ ventrikül
SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Sm	Miyokardiyal hareket hızı
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. PWDD incelemede sistolde ve diastolde oluşan dalgalar	14
2. Anormal sol ventrikül doluş paternleri	22
3. Miyokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü	30
4. Septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği	31
5. Sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği	32
6. Sağ ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği	33

TABLÖLAR

	Sayfa
1. TNM sınıflaması	4
2. Diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması	23
3. Hastalara ait temel klinik ve laboratuvar özellikleri	34
4. Konvansiyonel ekokardiyografik incelemeler	35
5. Doku Doppler ekokardiyografik incelemeler	36
6. Sağ ventrikülün ekokardiyografi bulguları	37
7. Korelasyon analizi sonuçları	38

1. GİRİŞ

Yirminci yüzyılın en önemli medikal başarılarından biri, kanserin artık tedavi edilebilir bir hastalık olmasıdır. Etkili kemoterapi ilaçlarının geliştirilmesiyle; sağkalım özellikle çocukluk çağı kanserlerinde 1960'lı yıllarda %30 iken, günümüzde bu oran %70'lere çıkmıştır (1,2). Sağkalım oranının artmasıyla uygulanan kemoterapi ilaçlarının ikincil malignite gelişme ve geç kardiyotoksisite gibi uzun dönem yan etkileri görülmektedir. Kardiyotoksisite, kanser tedavisi sırasında görülen önemli bir yan etkidir. Kemoterapötik ajanların birçoğu kardiyotoksiktir. Antrasiklinler ve türevleri (doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantron) günümüzde sık kullanılan, geri dönüşümsüz kardiyomyopatiye yol açabilen ajanlardır.

Rekombinant insan anti-VEGF-A monoklonal antikoru olan bevacizumab kanser tedavisinde kullanılmak üzere onay almış ilk antianjiogenik ajandır (18). Bevacizumab anjiogenez ve dolayısıyla vaskülarizasyonu inhibe ederek etkisini göstermektedir. Günümüzde metastatik kolon kanseri, meme kanseri, akciğer kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oldukça güvenilir bir ilaç olmasına rağmen, hipertansiyon, proteinuri, tromboz, kanamaya meyil, yara iyileşmesinde gecikme gibi yan etkileri saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda belirgin kardiyotoksik yan etkisi olarak sadece antrasiklin grubu ilaçlarla kombine şekilde kullanıldığında gözlenmiştir.

Ekokardiyografi; kalbin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin ultrason adı verilen yüksek frekanslı ses dalgaları kullanarak incelenmesini sağlayan, girişimsel olmayan, uygulaması kolay ve nispeten ucuz bir tanı yöntemidir. Günümüzde ekokardiyografi kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde fizik müayinenin önemli bir tamamlayıcısı olarak kabul edilmekte olup, elektrokardiyografiden (EKG) sonra en sık kullanılan tanı aracıdır (34). M-mode, spektral ve renkli Doppler, üç boyutlu ve doku Doppler incelemeler sonucunda kalp hastalıklarının ciddiyeti, altta yatan etiyolojik faktörler ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlanmaktadır.

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 imkan sağlar.

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanser

Kanser, tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı hızla artan mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Yirmibirinci yüzyılın başlarında ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında 7-8. sıralarda iken günümüzde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıraya yükselmiştir (5). Kolorektal kanser, kanserden ölüm nedenleri sıralamasında erkeklerde akciğer kanserinden sonra kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (1). Kolorektal kanser, Kuzey Amerika, Batı Avrupa, İskandinavya, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak rastlanan ve kanser ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumludur (2). En yüksek görülme oranları Avustralya, ABD ve YeniZelanda'da; en düşük oranlar ise Hindistan, Güney Amerika ve Ortadoğu ülkelerinde görülmektedir (3). 1999 yılı Sağlık Bakanlığı verilerimize göre ülkemizde kolorektal kanserler tüm kanserler arasında insidans açısından erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise ikinci sırada gelmektedir(4).

Kolon kanserinin üçte ikisi sol kolonda, üçte biri sağ kolonda görülmekte, %3'ünde aynı anda birden fazla odakta belirmektedir (2). Kolon kanseri gelişimine etkisi olduğu düşünülen faktörler arasında; diyet, çevresel faktörler, yaş, adenom ve karsinom öyküsü, özellikle inflamatuvar barsak hastalığı olmak üzere diğer predispozan hastalıklar ve aile öyküsünün olması sayılabilir (2,4,5,6).

Kolon kanserli hastaların çoğu, semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanınmaktadır. Erken evrede hastalar asemptomatiktir veya şüpheli karın ağrısı, meteorizm, barsak hareketlerinde değişiklik, rektal kanama yakınmaları olabilir (7). Klinik bulgular genellikle daha çok primer tümörün yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır. Sağ kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında herhangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Ancak, mukus sekrete eden büyük tümörler diareye neden olabilir (8).

Tüm kolon tümörleri, doğrudan komşu yapılara, lenfatikler ve kan damarları yolu ile uzak organlara yayılabilirler. Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf nodları

ve karaciğere olur (9). Diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton, akciğer ve overlerdir.

Kolon kanserlerinin evrenmesinde günümüze kadar 3 farklı sınıflama kullanılmıştır;

- Dukes sınıflaması
- Astler-Coller sınıflaması
- TNM sınıflaması

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)' nin tümör, lenf düğümü ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortayakoyduğu TNM sınıflaması, daha ayrıntılı olduğu için günümüzde en çok kullanılan sınıflamadır.(10,11,12)Tablo 1'de TNM sınıflaması görülmektedir.

Tablo 1. TNM sınıflaması

EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1	T1,T2	N0	M0
EVRE 2	T3,T4	N0	M0
EVRE 3	Herhangi bir T	N1,N2,N3	M0
EVRE 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Esas tedavisi cerrahi olmakla beraber sadece cerrahi tedavi ile hastaların önemli bir kısmında cerrahi takibeden ilk 3 yıl içinde nüksler ortaya çıkar. Son yıllarda metastatik kanser tedavisinde kullanılmaya başlanan irinotekan, oksaliptatin gibi yeni kemoterapi ajanları ve bevacizumab, cetuximab gibi monoklonal antikolar hastaların sağkalımında önemli ilerlemeler sağlamıştır (Doğan M, Akbulut et al. T. Klinikleri 2009).

KRK 'de kullanılan kemoterapi ilaçlarına bakıldığında 5-FU'in 1957 yılında ilk kez keşfinden beri sıklıkla kullanılmakta olduğunu görmekteyiz (Skibber J. M. et al. 2001). Son on yıldır 3 sitotoksik ajan: oksaliptatin, irinotekan ve katesitabin ve 3 biyolojik ajan:bevacizumab, cetuximab ve panitumumab tedaviye eklenmiştir.

Metastatik hastalıkta standart tedavi fluoropirimidin temelli kombinasyon tedavisidir. Sıklıkla 5-FU, Lökovorin ve Oksaliptin kombinasyonu: FOLFOX yada 5-FU, Lökovorin ve İrinotekan kombinasyonu (FOLFİRİ) kullanılmaktadır (Zuckerman D.S. et al 2008).

2.2. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Anjiyogenez yeni kan damarı oluşumu olup, solid tümörlerin büyümesi ve yayılması için gerekli temel mekanizmalardan biridir. Tümörler büyümek için proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengeyi bozmak suretiyle kendilerine damar oluşturmakta ve gelişimini sürdürmektedir (13). Cesitli proanjiyogenik faktörler arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gerek normal anjiyogenez gerekse de tümör anjiyogenezi bakımından anahtar role sahiptir. VEGF anjiyogenezin kontrolündeki baskın büyüme faktörüdür. VEGF,VEGF reseptör (VEGFR)-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (KDR/Flk-1) olarak adlandırılan iki reseptör tirozin kinaza ve ko-reseptörlerin neuropilin ailesine bağlanmaktadır.VEGFR-2 mitojenik ve anjiyogenik etki ile permeabilite artışından sorumlu temel reseptördür. VEGF'in VEGFR-2'ye bağlanması reseptör dimerizasyonunu uyarmakta ve ligand-bağımlı tirozin kinaz fosforilasyonu başlatılmaktadır. Bunun sonucunda endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve sağ kalımı aktive olmaktadır (14,15).

VEGFR-3 (FLT4) yapısal olarak VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye benzeyen bir tirozin kinaz reseptörüdür. VEGF-C ve VEGF-D olarak bilinen ve VEGF yüksek derecede benzeyen 2 ligandı vardır. Akciğer, barsak, beyin, cilt ve plasenta gibi birçok dokuda tespit edilmiştir. Kan damarları ve lenfatik damarların normal gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (14,16,17).

2.2.1. Bevacizumab

Rekombinant insan anti-VEGF-A monoklonal antikoru olan bevacizumab'ın, faz I çalışmalarında kemoterapi ile birlikte kullanıldığında serum VEGF seviyelerini ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürdüğü ve farklı tümörlerde büyümeyi inhibe

ettiği saptanmıştır. Sağkalımı uzattığı çeşitli faz III çalışmalarda klinik olarak kanıtlanmış ve kanser tedavisinde kullanılmak üzere onay almış ilk antianjiogenik ajandır (18). Bevacizumab VEGF'e bağlanarak endotel hücre yüzeyinde VEGF ile reseptörleri (Flt-1 ve KDR) arasındaki etkileşimi engeller. Bevacizumab + FOLFOX4 (5-FU, lokoferin ve oksaliplatin) alan kolorektal kanser hastalarında, yalnızca FOLFOX4 alan hastalara kıyasla tüm sağkalımda anlamlı artış olduğunun gösterilmesinin ardından, 2006'da kullanım onayı metastatik kolon ve rektum kanserinin ilk ya da ikinci sıra tedavisi olarak genişletilmiştir. Metastatik akciğer kanserinde; bevacizumab ile birlikte karboplatin ve paklitaksel kombinasyon kemoterapisi alan hastalarda, yalnızca karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi alan hastalara göre, sağkalımda anlamlı artış sağlandığı gösterilmiştir (19). Bu kanıta dayanarak rezeke edilemeyen, lokal-ileri, rekurren ya da metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin ilk sıra tedavisinde karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon rejiminde kullanım onayı almıştır.

Günümüzde ileri evre metastatik meme kanserinin tedavisinde de kombinasyon tedavilerine giren bevacizumabın; renal hücreli karsinom, pankreas kanseri, over kanseri ve hormona yanıt vermeyen prostat kanserinde klinik etkinliğine dair çalışmalar halen sürmektedir (20).

Bevacizumab, metastatik kolorektal kanser kombinasyon tedavisinde 5 mg/kg iki haftada bir (19), küçük hücreli dışı akciğer kanseri kombinasyon tedavisinde 15 mg/kg üç haftada bir (21), metastatik meme kanser kombinasyon tedavisinde 15 mg/kg dozunda iki ya da üç haftada bir (22) kullanılmaktadır. Bu klinik çalışmalar kombinasyon tedavisine bevacizumab eklenmesinin, kemoterapinin yalnız başına kullanımına kıyasla toksisitede belirgin artışa neden olmadığı ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda ortaya çıkan en belirgin yan etkiler hipertansiyon, proteinuri, tromboz, kanamaya meyil, yara iyileşmesinde gecikme olarak ortaya çıkmaktadır. Daha nadiren hayatı tehdit edici olaylar (arteriyel trombotik olaylar, gastrointestinal perforasyon ve masif hemoptizi) bildirilmiştir.

Bevacizumab'ın bilinen başlıca böbrek yan etkileri arasında proteinuri ve hipertansiyon gelişimi dikkat çekmektedir. Bu yan etkiler yedi klinik randomize çalışmayı (23-32) değerlendiren bir meta analizde değerlendirilmiştir (26). Düşük doz bevacizumab alan hastalarda herhangi bir derece proteinuri sıklığı %21-41

arasında iken, yüksek doz alan grupta %22-63 arasında değişmiştir. Derece III proteinuri (protein>3.5 gr/gun) kontrol grubundaki 872 hastanın yalnızca birinde saptanırken (%0.1), düşük doz bevacizumab alan 597 hastanın 6'sında (%1.0) ve yüksek doz bevacizumab alan 381 hastanın 7'sinde (%1.8) gelişmiştir. Bu çalışmalarda bevacizumab kullanımına bağlı artmış proteinuri riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Düşük doz bevacizumab alan hastalarda hipertansiyon sıklığı %2.7-32 arasında iken, yüksek doz alan grupta %17.6-36 arasında rapor edilmiştir. Kontrol grubunda 872 hastadan 15'inde(%1.7) III. derece hipertansiyon gelişirken, bevacizumab kullanılan hastalarda düşük doz grubunda 597 hastadan 52'sinde (%8.7) ve yüksek doz grubunda 381 hastadan 61'inde (%16.0) III. Derece hipertansiyon gelişmiştir. Bevacizumab anlamlı derecede artmış hipertansiyon riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bevacizumab alan hastaların beşinde hipertansiyon nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Klinikte, bevacizumab'a bağlı hipertansiyon oral antihipertansif ilaçlarla düzenlenmektedir (27,28). Bu sekonder hipertansiyonun tedavisi için seçilecek antihipertansif ilacın hangisi olması gerektiği konusu halen tartışmalıdır (29). Ancak sıklıkla anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) kullanılmaktadır. Yan etkiler açısından yüksek risk taşıyan hastaların yakın takibi önerilmektedir.

2.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalbin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin ultrason adı verilen yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak incelenmesini sağlayan, girişimsel olmayan, uygulaması kolay ve nispeten ucuz bir tanı yöntemidir.

Ultrason, insanın işitemediği (20.000/sn veya üstündeki) frekanstaki ses dalgalarını ifade eden bir kavramdır. Ultrason dalgaları, bir transduser aracılığıyla dokulara gönderilir ve daha sonra transdusere geri yansır. Belirli bir doğrultuya yöneltilmesi ve kısmen küçük objeler tarafından yansıtılabilmesi özellikle klinik tıpta kullanılabilir olmasına olanak sağlamaktadır.

Ekokardiyografinin tarihçesine bakıldığında, 1950'li yılların ortalarında H. Hertz ve I. Edler'in ortak çalışmaları klinik ekokardiyografinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Klinik ekokardiyografi uygulamaları tek boyutlu, zaman ve

hareket kayıtlarından oluşan M-mod ekokardiyografi ile başlamış, ancak 1970'li yılların ortalarında atan kalbin gerçek zamanlı uzaysal imajlarının elde edildiği iki boyutlu ekokardiyografide önemli gelişmeler sağlanmıştır. Son birkaç yıl içinde kalbin gerçek boyutlu volumetrik incelenmesini sağlayan üç boyutlu ekokardiyografi ile yapılan çalışmalar giderek artmaktadır (33).

Günümüzde ekokardiyografi olmazsa olmaz kabul edilen bilgiler sunmakta ve bu özelliği nedeniyle kardiyoji pratiğinde elektrokardiyografiden sonra en sık kullanılan ikinci tanısal araç olarak kendisine yer bulmaktadır (34).

Günümüzde 2 boyutlu ekokardiyografi M-mod ekokardiyografinin yerini almış olsa da, halen M-mod ekokardiyografi tam bir ultrasonografik değerlendirme açısından oldukça kullanışlıdır. Hem 2 boyutlu hem de M-mod ekokardiyografi, kalbin yapı ve hareketleri bakımından ayrıntılı bilgiler vermektedir, ancak bu yöntemler ile kan akımı hakkında doğrudan bilgi elde edilmesi mümkün değildir. İki boyutlu ekokardiyografi ile, kan akımı ile ilgili saptanabilecek patolojilerin (örneğin kapaklara ait kaçaklar, kalp içi şantlar gibi) ancak dolaylı bulguları saptanabilir. Ekokardiyografi için son derece önemli eksiklik yaratan bu durum, Doppler görüntülerin kullanımı ile giderilebilmiştir. Doppler tekniği, ilk olarak bir fizikçi olan Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Prensip olarak eritrositlerden yansıyan ses dalgalarının frekanslarındaki değişimleri ölçen bu yöntem ile kan akımının yönü ve hızı hesaplanabilmektedir (34). Ekokardiyografinin gelişim süreci içerisindeki bir diğer yenilik ise, doku düzeyinde Doppler kayıtlarının elde edilebilir oluşudur. Aslında klasik Doppler görüntüleme ile doku Doppler görüntüleme teknikleri benzer prensip üzerinden çalışmaktadır.(35).

2.3.1. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

M-mod, iki boyutlu (2D) ekokardiyografi, Doppler ve doku Doppler teknikleri kullanılarak LV sistolik fonksiyonları değerlendirilebilir. İstirahatteki LVEF ve fraksiyonel kısalma (FK) en sık kullanılan ekokardiyografik parametrelerdir (36). Sol ventrikül atım hacmi ve duvar skor indeksi, LV sistolik fonksiyonlarının tespitinde kullanılan diğer parametrelerdir. Son zamanlarda Pulse wave doku Doppler (PWDD) aracılığıyla elde edilen sistolik miyokardiyal hareket

hızı (Sm) de LV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır hale gelmiştir.

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 LV 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 (37).

M-mod yöntemi ile FK aşağıdaki formülle hesaplanır.

FK=(Diyastol sonu çap-Sistol sonu çap)/Diyastol sonu çap

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

İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi, LV 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 LV birçok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve hacim buna göre hesaplanır. Bu yöntemin en önemli avantajı, LV 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 (36).

$$EF=(\text{Diyastol sonu hacim}-\text{Sistol sonu hacim})/\text{Diyastol sonu hacim}$$

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 LV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni yöntemlere yönlendirmiştir.

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 (38). 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 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 (38). Atım hacmi ve kalp hızının çarpımı ise kardiyak outputu verir.

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

Sol Ventrikül Duvar Skor İndeksi

Bölgesel LV fonksiyonu 16 LV 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 (39).

2.3.2. Doku Doppler Ekokardiyografi

DDG, ilk defa 1989 yılında Isaz ve arkadaşları tarafından LV posteror duvar hareketlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (40). Sonrasında 1992 yılında Mc Dicken ve arkadaşları tarafından klinik açıdan kullanılmıştır (41). DDG, doppler prensibine dayalı, girişimsel olmayan bir kardiyak inceleme tekniğidir. Konvansiyonel Doppler ve DDG teknikleri benzer mekanizmalarla çalışan teknik yöntemleridir. Konvansiyonel Doppler, kalp boşlukları ve büyük damarlardaki kan akımı hızlarını, DDG ise miyokard hızlarını ölçmek için kullanılır. Konvansiyonel Doppler’de hedef, hızı yüksek olan ve ultrason dalgalarını yansıtma özellikleri düşük olan eritrositler, doku Doppler’de ise, hızı düşük olan ve ultrason dalgalarını yansıtma özelliği olan miyokard dokusudur (42). Doku Doppler ekokardiyografi cihazlarında düşük hızları elimine eden yüksek geçiş filtreler kaldırılarak kazanç artırılır. Bu sayede miyokarddan yansıyan düşük hızlı ve yüksek amplitüdü sinyaller kaydedilebilir. Farklı akustik pencerelerden miyokardiyal ve annüler segmentlere ait sistolik ve diastolik hızlar ölçülebilir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda DDG global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonları ile anormal sol ventrikül relaksasyonunu değerlendirmek için kullanılmıştır. DDG iki ayrı kategoride incelenir.

1-Renkli Doku Doppler

Bu teknik ile miyokardın hareket hızları renklendirilebilir ve bu renklendirme hem iki boyutlu, hem de M-mode görüntü üzerine yerleştirilebilir. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı- sarı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi-yeşil renkle kodlanırlar, hareketsiz noktalar renklendirilmez. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (43).

2-“Pulse wave” Doku Doppler (PWDD)

Sample volüm incelenilen segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. İncelenen noktanın zaman içerisindeki hareketi saptanır. Sistol ve diastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler paterni elde edilir.

PWDD de renkli doku Doppler' den farklı olarak anlık hızlar gösterilir ve yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2–5 mm aralığına ayarlanır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri – 20 cm / sn ile +20 cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Doku Doppler ekokardiyografinin spektral dopplerinin horizontal kayıt hızı 50–100 mm/sn olması temporal rezolüsyonun düzgün ve kolay ölçülmesini sağlar. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için, istenilen bölgenin sistolik ve diyastolik fonksiyonları ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir.

PWDD tekniği de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir.

Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anteriör septum ve posteriyör duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm LV duvarlarının ve mitral anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca LV apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (43).

PWDD incelemede sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümetrik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1- İzovolümetrik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümetrik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir (Şekil 8). Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (44).

İzovolümetrik kontraksiyon PWDD ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “bölgesel İVK” olarak ifade edilir.

2-. Ejeksiyon fazında PWDD ile apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir (Şekil 8). Bu sistolik dalga (S) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PWDD ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümetrik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir (Şekil 8). Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PWDD ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “bölgesel İVR” olarak isimlendirilir. Bölgesel İVR zamanı (İVRZ), mitral akımdan ölçülen global İVRZ’den daha kısadır (44). Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (45). Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır.

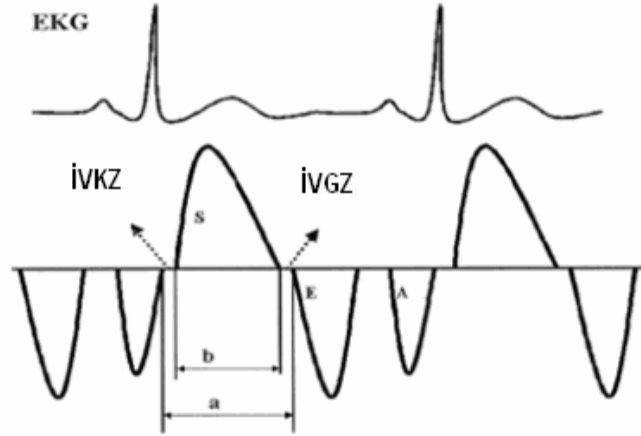
2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E) apikal incelemede negatiftir. İzovolümetrik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder (Şekil 8). E dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (46,47).

Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif LV miyokardiyal relaksasyonundan dolayı LV basıncı, LA basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PWDD ile kaydedilen E dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar.

Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diastaz fazında ise miyokardta herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3- Geç diyastolde, EKG’deki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A) oluşur(Şekil-1). Bu atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (48). A dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu

sebeple PWDD ile elde edilen A dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar.



Şekil 1. PWDD incelemede sistolde ve diastolde oluşan dalgalar. S:sistolik dalga, E:erken diastolikdalga A: geç diastolik dalga, İVKZ: izovolümetrik kontraksiyon zamanı, İVGZ: izovolümetrik relaksasyon zamanı.

Sağlıklı insanlarda doku Doppler ile yapılan çalışmalarda ventriküllerin ve septumun farklı segmentlerinin homojen olmayan sistolik ve diastolik akım paternleri gösterdiği saptanmış ve bunun nedeninin miyokardiyal liflerin farklı anatomik dizilişi olduğu söylenmiştir (49,50). Kalbin pompa gücünü sağlayan miyokardiyal kas lifleri longitudinal ve sirkumferansiyel olmak üzere iki çeşittir.

Miyokardiyal liferin anatomik düzenlenmesinin bir sonucu olarak bölgesel kasılma ve gevşemenin özel bir heterojenitesi mevcuttur (51–53). Lateral ve posterior bölgelerde miyokardiyal kalınlaşma ve sirkumferansiyel liflerde kısılma, septumdakinden daha güçlüdür ve rölatif olarak bazalden apekse kadar aynı formdadır. Diğer taraftan da septumda, bazalden apekse kadar sirkumferansiyel kasılmada artış saptanmıştır (51,52). Sistolik lateral duvar hızının kendine özgü bu özelliği, lateral duvarda bol miktarda bulunan ve septumda neredeyse bulunmayan longitudinal miyokardiyal liferin kasılmasından kaynaklanmaktadır. Sistolde bu liferin kasılması ventrikül kavitesinin küçülmesinden sorumludur. Bu nedenle longitudinal aks kısılmasına lateral duvarın katkısı esastır (54–57).

Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda $10,6\pm 2,3$ cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda $9,2\pm 1,8$ cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak S değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E hızı ise bazal segmentlerde $14,3\pm 3,6$ cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve $11,5\pm 2,6$ cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A hızı bazal segmentlerde $11,6\pm 2,6$ cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve $9,5\pm 2,4$ cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (61).

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S değerleri, segmenter sistolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Miyokarda transvers kasılma ilk hareket, uzun aks boyunca kasılma ise ikinci harekettir.

Lateral mitral anulusun longitudinal hareketinin PWDD ile değerlendirilmesi, LV global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Sistolik mitral anuler hız, LV global sistolik fonksiyonu ile iyi korelasyon gösteren bir parametredir. Radyonüklid EF ile diğer ekokardiyografik parametrelere göre daha iyi korelasyon göstermektedir (58,59). EF normal olsa dahi LV sistolik fonksiyonundaki çok erken anormallikler, LV longitudinal kısalmasının değerlendirilmesi ile tespit edilebilir (59). Mitral anulustan PWDD ile elde edilen diyastolik hızlar da global LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (46).

Son yıllarda, S dalgası değerlerinin EF ile iyi derecede ilişkili olduğunun gösterilmesi, E dalgası ve A dalgasının değerlerinin yük artışlarından ve LA basıncından nispeten az etkilenmesi ve en önemlisi KKY olan hastalarda bu parametrelerin tanısız gücü ve mortalite ile ilişkisinin ortaya konması nedeniyle, hastalar kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde DDG'nin önemini artırmıştır (46,60–64).

Doku Doppler ekokardiyografinin klinik kullanımdaki avantajları: Özellikle ekojenite nedeniyle yetersiz görüntü elde edilen olgularda daha iyi değerlendirme olanağı sağlayabilmesi, konvansiyonel yöntemlere göre daha niceliksel değerler elde edilebilmesi, ventrikül fonksiyonları hem global hem de bölgesel olarak değerlendirilebilmesidir. Mitral kapak anulusunun doku Doppler ile

değerlendirilmesi global sistolik ve diyastolik fonksiyon göstergesi olarak kullanılabilir (65).

Doku Doppler ekokardiyografinin klinik kullanım dezavantajları: Farklı segmentlerden aynı anda kayıt alınamaması, miyokardiyal doppler hızları kalbin translasyon hareketi ve komşu segmentlerin "tethering" (akinetik segmentin normal komşu segmentin hareketinden etkilenmesi, itme-çekme etkisi) etkisinden etkilenebilmesi, kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesi ve açı bağımlı olmasıdır (50, 66, 67).

2.4. Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Ventriküler diyastol; izovolümetrik relaksasyon fazı, erken hızlı doluş fazı, diastazis, atriyal sistolik doluş fazı olmak üzere dört fazdan oluşmaktadır (68).

1982 yılında LV doluşunun değerlendirilmesi için Doppler ekokardiyografi ile kaydedilen transmitral akımlar kullanılmaya başlanmıştır. Geçtiğimiz yıllar içerisinde bu yöntem geliştirilmiş, mitral annulusun doku Doppler kayıtları diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (69).

Konvansiyonel Doppler görüntüleme ile sadece global diyastolik fonksiyon değerlendirilebilirken, doku Doppler ile bölgesel ve global diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir. Lateral anulustan ölçülen erken diyastolik hız LV'in global diastolik fonksiyonunun bir göstergesidir (69).

Normal diyastolik doluşun özellikleri

Normal diyastolik fonksiyon sol ventrikülün gerek istirahatte, gerekse egzersiz sırasında, diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli doluşun sağlanması anlamına gelir.

Normal doluş, LV'den Frank Starling mekanizması ile normal atım hacminin pompalanmasını sağlar. LV doluşu, kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenen hemodinamik olaylar dizisinden oluşur. Gevşeme; aktif, enerjiye bağımlı bir süreçtir

ve kasılmanın sonunda erken diyastolde LV basıncının hızla düşmesini sağlar. LV basıncı LA basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve LV'nin hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, LV'nin gevşeme hızıdır. LA basıncı daha az önemlidir. Normalde LV doluşunun %80'i diyastolik doluşun bu fazında tamamlanır.

Hızlı doluşun sonucunda LV basıncı yükselir ve bir an için LA ve LV basınçları eşitlenerek transmitral akım durur. Geç diyastolde atriyumun kasılması, LA basıncının yeniden LV basıncını geçmesini ve geç diyastolik ikinci akımın oluşmasına (A akımı) neden olur. Normal kişilerde geç doluş, toplam LV doluşunun %15-20'sini oluşturur (69).

LV diyastolik fonksiyon bozukluğu LV'nin normaldeki gibi düşük basınçla dolamaması ve bunu kompanse etmek için LA basıncının artması demektir (70). Aktif enerji kullanımını gerektiren gevşeme, ventriküler kompliyans, miyokard gerginliği, atriyal kontraksiyon, perikardiyal sınırlama ve kalp hızı direkt veya indirekt olarak diyastolik fonksiyonu belirler (71).

Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral akım PW Doppler hızları henüz değişmemişken, PWDD ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir. Ölçümlerde lateral anulusun septal anulusla birlikte değerlendirilmesi önerilir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu öncelikle septumu etkilemektedir (72).

Sol ventrikül relaksasyonunun değerlendirilmesi

İzovolümetrik gevşeme zamanı(IVGZ):IVGZ, LV hacminin sabit kaldığı aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Dolayısıyla IVGZ aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (73). Miyokardın depolarizasyonundan önce dış miyokard duvarının aktif relaksasyonuna ve hızlı sol ventrikül basınç değişiminin başlamasına yol açar. IVGZ ölçümü; sample volümün, mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirilip aort kapağın kapanması tespit edilene kadar sol ventrikül çıkış yoluna doğru kaydırılması ile yapılabilir. Ayrıca continuous dalga Doppler ile eşzamanlı aort ve mitral akım kayıtları alınarak hesaplanabilir. Aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral diyastolik akımının (E) başladığı nokta arasındadır. IVGZ genellikle

deselerasyon zamanıyla (DZ) paralellik gösterir (74). Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek LA basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltır.

Basınç aşamasının zirve hızı(-dp/dt):İnvaziv bir gösterge olan ve kateter sırasında ölçülebilen $-dp/dt$ birim zamandaki basınç azalmasını verir. Peak $-dp/dt$ değeri, gevşeme sırasında LV'nin basınç azalmasının aldığı en yüksek değerdir ve bu aort kapağının kapanması sırasında ya da hemen öncesinde olur. LV gevşeme hızının azaldığı durumlarda azalırken, gevşeme hızının arttığı durumlarda artar. Peak $-dp/dt$ relaksasyon süresince sadece bir anı yansıtmaması, LV ve aort basınçlarından etkilenmesi en önemli dezavantajdır ve ventrikül yüklenme durumundan güçlü bir şekilde etkilenmesi nedeniyle bir miktar sınırlıdır (75,76).

Gevşeme zaman sabiti (tau):İlk kez 1976 da Weiss ve arkadaşları tarafından ortaya atılan formüle göre hesaplanan önemli bir diyastolik performans göstergesidir. Tau izovolümetrik gevşeme periyodu sırasında LV basıncının herhangi bir basınç değeri için, o değer yarısına düşmesine kadar geçen süre olarak düşünülebilir. Dolayısıyla tau, aort kapağın kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar olan basınç azama dalgasının herhangi bir noktasından hesaplanabilir. Ard yükten etkilenmesine rağmen ön yükten etkilenmemektedir.

Sol ventrikül doluş gradyentlerinin pulse wave Doppler ile incelenmesi

Doluş basınçlarının ölçülmesinde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Bu yöntemin girişimsel olması ve her hastaya uygulanamaması, zor ve pahalı bir işlem oluşu, takip amacıyla tekrarının mümkün olmayışı gibi nedenlerle pratikte kullanım alanı kısıtlı kalmıştır.

Ekokardiyografi ise kolay uygulanabilen, tekrarlanabilen, güvenilir ve zararsız oluşu ile gerek tanı gerekse takipte kullanılabilir. Pulsed wave (PW) Doppler kullanılarak transmitral akım hızlarının kaydı ile LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez 1982 de Kitabake ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (77). Ventriküler doluş esnasında intraventriküler

gradyentler ve Doppler velosite değişiklikleri arasındaki ilişki invazif olarak LV basınç ölçümleri ile aynı anda Doppler ölçümleri yapılarak gösterilmiştir (78).

Ventriküler kan kitlesi sabit olurken; LV diyastolik volümünde artma, kavite basıncında ani ve mutlak bir azalmaya neden olur. Miyokardiyal duvar relaksasyonu ve intraventriküler basınç düşmesi devamlılık gösterdiğinden, LV basıncının LA basıncından daha düşük hale gelmesini sağlar. Böylece İVGZ biterek mitral kapak açılır. LA- LV basınç gradiyenti erken LV doluşuna (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E velositesinin azalma hızı (DZ) ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir. DZ; mitral kapak açıldığında LA- LV basınç gradienti, LA kompliyansı, LV kompliyansı (79), gevşeme hızı (80), miyokard vizkoelastik güçleri, perikardiyal sınırlama-gerilme ve sol-sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir (81). Basınçlar middiyastolde eşitlendiği anda bu güçler nedeni ile içeri doğru akım devam eder. Sonrasında LA kontraksiyonu tekrar LA- LV gradyentine yol açarak geç LV doluşuna neden olur (A dalgası). LA kasılması genellikle LV'nin gevşemesini tamamladıktan sonra oluşması nedeniyle peak velosite ve süre; sol ventriküler boşluk kompliyansı, atriyal volüm ve atriyal kontraktiliteye bağlıdır.

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evreleri

Mitral inflow, PW Doppler örnek volümünün mitral yaprakçıklarının uçları arasına yerleştirilerek kaydedilir. Mitral inflow E/A oranı yaşı bağlıdır. Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde E/A oranı >1, DZ=200±40 msn olarak verilmiştir. Yapılan çalışmalar mitral akım paterninin yaştan etkilendiğini gösterir. Normal değerler 50 yaşı üstü ve altı diye ayrılabilir. Yaşı ilerledikçe E/A oranı >1, DZ =ortalama 200±40 msn olan değerlerde değişiklik gözlenir, E/A oranı küçülmeye başlar, DZ verilen normal değerin üzerine çıkar.

Uzamış relaksasyon (grade 1):E/A oranı 1 den küçük, E akım hızında azalma, A akım hızında artma DZ ve İVGZ de uzama ile belirlenir. Gevşeme hızındaki yavaşlama sol atriyum ve ventrikül arasındaki erken diyastolik basınç farkını azalttığından erken doluş hızında düşme ile uzamış gevşeme paterni oluşur. E akım hızındaki düşme, A akım hızında yükselme ile tamamlanır (Şekil-2, Tablo-2).

Bu yükselme atriyum katkısının arttığını gösterir. LV iskemisi, hipertrofisi ve artan yaşla birlikte gözlenir. Kalp kateteri ile yapılan eşzamanlı çalışmalarda LV diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur.

Psödonormal patern (grade 2): Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım PW Doppler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DZ (deselasyon zamanı) normaldir (160- 200ms) (Şekil-2, Tablo-2). Bu durum, LA basıncındaki orta düzeyde olan artışın gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte LV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nın üstü olarak belirlenmiştir (82).

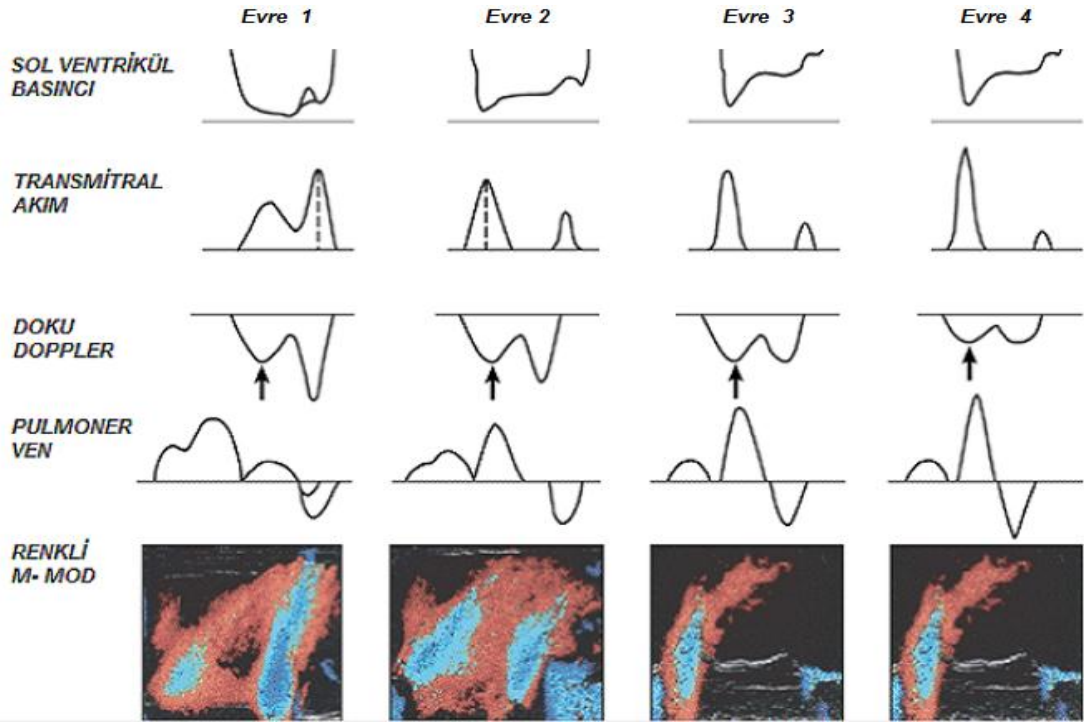
Yalancı ve normal örneğin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılarından biri pulmoner ven (PV) akımı PW Doppler eğrisidir. LA doluş basıncındaki artma durumunda PV akımları sistolik (PVs) dalga hızı azalır ve diyastolik (PVD) dalga hızı artar ve PVs/PVD oranı tersine döner. PV A dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Hastalarda LV anormal boyutları, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı LA basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir. İlave olarak ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan LV gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı $< 1,0$ olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysaki gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyrederek.

Geri dönüşümlü restriktif patern (grade 3): Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada miyokard duvar katılığı ön plandadır (83,84). LV doluş basıncındaki artma, yüksek LA basıncıyla kendini gösterir. Mitral kapağın açılmasıyla birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş ile 1 m/sn'lik yüksek E akım hızı ve < 150 ms'lik DZ şekli oluşur. Hastalığın ilerlemesine paralellik

gösteren DZ'deki kısalma ile LV doluş basıncı arasında ters orantı mevcuttur (85,86). (Şekil-2, Tablo-2). Atriyumun katkısı, yükselen LV diyastol sonu basınç nedeniyle azalmıştır. E/A oranı >2 olur.

Geri dönüşümsüz restriktif patern (grade 4):Yüksek LA basıncı, ventrikül ile arasında yüksek gradiyent oluşturur. İleri derecede düşük esneyebilirlikle hızlı ve kısa süreli doluş sağlanır. LV diyastol sonu basıncı yükselir. LV basıncının LA basıncını aşması nedeniyle A akım örneği yok denecek kadar az olduğu gibi diyastolik mitral regürjitasyon ve atriyal kontraksiyon sırasında kanın artan ardyük nedeniyle PV dönüşü ile görülen yüksek PV A dalgasının da kaybı söz konusudur (Şekil-2, Tablo-2). Kaybın nedeni bu ileri safhada atriyum fibrozuna bağlı atriyum sistolik yetersizliğinin varlığı gösterilmiştir (87).

Bu patern, LV sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir (88). Fonksiyonel kapasite LV ile uyumlu olup atriyal sistolik yetersizlik vardır. Ayrıca sağlıklı genç bireylerde görülebilen hızlı gevşeme, hızlı emme ile seyreden ve yüksek LV doluş basınçlı restriktif paterni taklit eden normal örneklere rastlanabilir. LV doluş basıncını tayin açısından bu iki benzer paternin kesin ayırılması takip ve tedavi açısından önemlidir.



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.

Tablo 2. Diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması.

<p>Normal doluş paterni</p> <p>EDZ 160-240 msn (daha düşük olabilir, özellikle gençlerde) E/A 1-2 (65 yaş sonrası E/A oranı küçülür) İRZ 70-90 msn, Em> 10 cm/sn, E/Em< 8, Vp ≥ 50cm/sn PVs ≥ PVd (PVs < PVd olabilir, özellikle genç hastalarda)</p> <p>Anormal relaksasyon (Grade 1)</p> <p>EDZ >240 msn E/A < 1 İRZ > 90 msn, Em< 7 cm/sn E/Em ≥ 8 Vp< 50 cm/sn PVs>>PVd</p> <p>Pseudonormal patern (Grade 2)</p> <p>EDZ 160-240 msn İRZ< 90 msn, Em< 7 cm/sn, Vp< 50 cm/sn E/A 1-1,5 Önyük azalmasıyla E/A<1(Valsalva v.b.) PVs< PVd</p> <p>Restriktif patern (Grade 3-4)</p> <p>EDZ< 160 msn E/A>1,5 İRZ< 70 msn, Em< 7 cm/sn, E/Em ≥ 15 PVs<<Pd Önyük azalmasıyla E/A oranında azalma (Valsalva v.b.)</p>

Pulmoner ven pulse wave Doppler incelemesi:PV akımı PW Doppler eğrisi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisi olup, yalancı-normalin, normal örnekten ayrılmasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır (89,90).

Ventriküler doluştan farklı olarak sol atriyal doluş hem sistolde hemde diyastolde olur. Sonuç olarak; sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları sistolik (PVs) ve diyastolik (PVd) dalgalarından oluşur. Sistolik komponent erken komponent (PVs1, atriyal gevşemedi), ve geç komponent (PVs2; sağ ventriküler sistolünü takip eden pulmoner venöz akımın artışına bağlı) olarak alt gruplara bölünebilir .

Atriyal kasılmayı takiben sistolik doluş; LA kompliansı, ortalama LA basıncı, LV basıncı ve mitral regürjitasyon varlığı ya da yokluğundan etkilenir (89, 91, 92). Diyastolik atriyal doluş (PVd) PV ile LA arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile olur. Transmitral akımın dopler analizinin yeterli olmadığı durumlarda PV akımının dopler analizi faydalı ek bilgiler verebilir. LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yanında, sol atriyal doluş basıncının bilinmesi gereken her durumda PV akımı dopler analizinin faydalı olduğu gösterilmiştir.

Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile atriyal fibrilasyon ya da diğer aritmilerde diyastolik fonksiyonu değerlendirmek zor iken, DDG direkt olarak miyokard hareketini ölçtüğünden aritmik hastalarda diyastolik fonksiyonların doğru bir şekilde değerlendirilmesine imkan vermektedir.

PWDD ekokardiyografinin bağlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Em normalden önemli ölçüde daha düşüktür. Em hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (93). Em/Am oranı da LV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür.

PWDD ekokardiyografi ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokardiyal tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilir.

İskemik kalp hastalığında LV diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve ark. (94) yaptıkları çalışmada, koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde E hızı ve E/A oranı küçülmüş, bölgesel İVRZ uzamış olarak

bulunmuştur. Diyastolik doku velositeleri mitral akım velositesine göre önyükten daha az etkilenir(95).

Diyastolik disfonksiyonun relaksasyon gecikmesi ve psödonormalize fazında E velositesi azalarak genelde 8cm/sn'in altına düşer ve E/ A oranı 1'den küçüktür (96). Restriktif paterne ilerledikçe E' velositesi biraz daha düşer. Mitral akım velositesi diyastolik disfonksiyona kompensatuvar olarak artan önyükten etkilendiği için psödonormal ve restriktif paternde E dalgası büyür.

2.5. Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

DDG hem global hem bölgesel sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (97). Ventriküler bazal bölgelerin apekse doğru yer değiştirmesi normal sistolik fonksiyonun bir özelliğidir. Akinetik alanlar, düşük hızı gösteren koyu renkli izlenirken, diskinetik alanlar normal dokunun zıt renginde görülür. Fakat miyokard segmenti komşu segment hareketlerinden etkileneneği için akinetik bir segment komşu hiperkinetik dokuya bağlı olarak normal gözükebilir (98).

Apikal 4 boşluk görüntülemeye interventriküler septum, LV ve sağ ventrikül miyokard hareketleri longitudinal olarak izlenebilmektedir. Longitudinal liflerin hareketlerinde bozukluk saptanması erken miyokard fonksiyon bozukluğunun habercisidir. Doku Doppler incelemede miyokardın longitudinal uzun aksta; sistolik içeri doğru hareketi ile pozitif dalga olan Sm, miyokardın dışa doğru hareketi ile diastolik bifazik negatif dalga olan Em (doruk erken dolum) ve Am (doruk atriyal dolum) oluşmaktadır. Sistolik dalga LVEF'sini yansıtmaktadır ve LVEF normal olsa bile hafif bozulmuş LV sistolik fonksiyonlarının en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir(99).

Deneyssel ve klinik çalışmalar DDG ile ölçülen sistolik anuler hızın LV' nin global sistolik fonksiyonunun güvenilir bir indeksi olduğunu ortaya koymuştur (99,100). DDG, M-mod ölçümünden farklı olarak sadece hareketin amplitüdü değil aynı zamanda hızı ve akselerasyonu ile ilgili bilgiler de verir. Endokardiyal sınırların belirlenmesine gerek olmadığı için Simpson metodundan hızlı sonuç verir ve ölçümlerin tekrarlanabilirliği daha iyidir. Gulati ve arkadaşları annuler segmentlerin

sistolik hız ortalaması ile LVEF arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu ve ortalama sistolik hızın 5,4 cm/sn'nin üzerinde olması, %88 duyarlılık ve %97 özgüllükle EF'nin %50' nin üzerinde olduğunu saptamışlar (101).

Diyastolik kalp yetersizliği olan hastalarda global sistolik fonksiyonun göstergesi olan EF değişmeden bölgesel sistolik hızlar azalabilir (102). Hipertansif olgularda global sistolik fonksiyon normal olduğu halde longitudinal sistolik hızlar azalmaktadır(103). LV hipertrofisi ve miyokard iskemisi bulunmayan diyabetik olgularda EF normal olmasına rağmen DDG ile ölçülen longitudinal sistolik hızların azaldığı gösterilmiştir. Radyal sistolik hızlar ise normalden daha fazla bulunmuştur. Muhtemelen longitudinal kontraktiledaki subklinik azalma, radyal kontraktiledaki artışla kompanse edilmektedir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Ekim 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Onkoloji A.B.D. da takip edilmekte olan ve bevasizumab tedavisi planlanan 20 kolon kanserli hasta alındı. Hastaların 4 tanesi evre 3, geri kalan 16 tanesi ise evre 4 kolon kanseri idi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 60 yıl idi. Hastaların 6 'sı kadın, 14'ü erkek idi. Çalışmaya alınan hastalara öncesinde ve sonrasında uygulanan bevacizumab tedavisi dışında başka bir kemoterapotik tedavi uygulanmadı. Bevacizumab tedavisi her 15 günde bir, yaklaşık 6 kür verildi. Hastalara bevacizumab tedavisi öncesi ve toplam altı kür tedavi sonrası transtorasik ekokardiyografileri yapıldı. Hem konvansiyonel hem de PW doku Doppler yöntemi aracılığıyla sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri ölçüldü. Ayrıca doku Dopplerle sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Çalışmada dışlanma kriterleri:

- 1) Daha önce antrasiklin, doksorubisin, paklitaksel, siklofosamid almış olması
- 2) 75 yaş üstü olması
- 3) Bilinen ya da şüpheli koroner arter hastalığı olması
- 4) Ciddi sistemik hastalığı olması
- 5) Mediastinal radyoterapi almış olması
- 6) Kontrol altına alınamayan hipertansiyon olması(sistolik >160mmHg,diyastolik >90mmHg)
- 7) Periferik arter hastalığı olması
- 8) Kardiyomiyopati olması
- 9) Atriyal fibrilasyon olması
- 10) Orta-ciddi kapak hastalığı olması
- 11) Ciddi anemi olması

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etil Kurulunun 18 Ağustos 2011 tarihli 7 sayılı onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma öncesi ayrıntılı bilgi verilerek, bilgilendirilmiş onam formu

imzalatıldı. Bir sonraki kontrollerine çağrılmak için kendilerinin ve yakınlarının telefon numaraları alındı.

3.2. Standart Ekokardiyografik Çalışma

Ekokardiyografik çalışmalar Acuson Sequoia C256(Mountain View, California, USA) Eko cihazı ile 3V2c prob kullanılarak yapıldı. İnceleme esnasında hastalar sırt üstü yatar veya sol lateral pozisyonda idi. Her hastanın incelemesi yaklaşık 20 dakika sürdü. İlk 5 dakika hastanın sakinleşmesi beklendi. Tüm olgulara standart ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Standart ekokardiyografik değerlendirme; 2-D (iki boyutlu), pulsed-doppler, renkli akım doppler ve M-mode ekokardiyografiden oluşuyordu. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı (43).

M-Mode ekokardiyografik ölçümler Amerika Ekokardiyografi Derneğinin M-mode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı (44). M-Mode ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyedeyken yapıldı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlıkları (İVSd) (LVADd), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVd-LVs) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Aort çapı ve sol atriyum boyutunun ölçümü paraseternal uzun ekseninde aort kapak seviyesine kursor yerleştirilerek kaydedildi. Bu ölçümlerden elde edilen veriler ile sol ventrikül kitlesi (LVK), ve sol ventrikül kitle indeksi (LVKİ) hesaplandı (45-47):

$$LVK = (0.8X(1.04((LVd+IVSd+LVADd)^3 - (LVd)^3))+ 0.6$$

$$LVKİ = LVK/boy 2.7$$

Sistolik kasılma ve sol ventrikül boşluğundaki boyut değişikliğinin yüzdesini gösteren kısalma fraksiyonu (FK) aşağıdaki formül ile hesaplandı (48):

$$\%FK = (LVd - LVs) / LVd \times 100$$

Apikal 4 boşluk kesitinde sol ventrikül volümü diyastol ve sistol sonunda endokard yüzeyinden çizilerek bulundu. Ekokardiyografi aleti tarafından modifiye Simpson yöntemi ile otomatik olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı.

Standart pulse Doppler akım ölçümleri mitral ve trikuspit kapak seviyesinden yapıldı. Akımın mümkün olan en yüksek seviyede alınması için görüntüleme

ayarlandı. Diyastolik mitral kapak akımı ile ilgili ölçümler apikal dört boşluk penceresinden alındı. Mitral kapak yaprakçıklarının uç kısımları arasından;

Mitral kapak E dalgası: Hızlı ventriküler doluş

Mitral kapak A dalgası: Atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş

E/A oranı

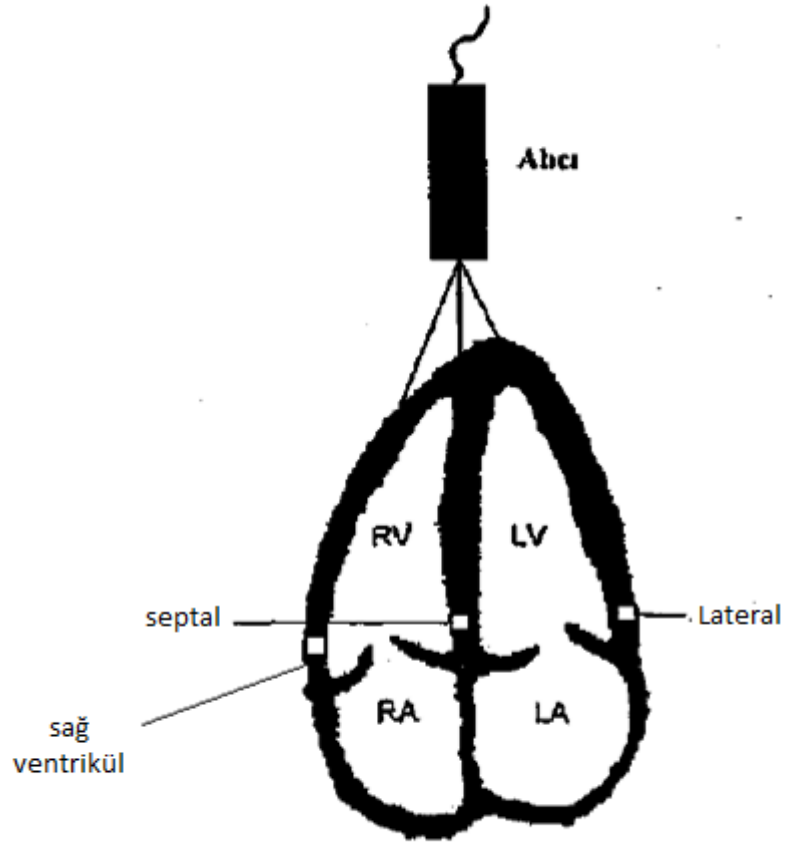
İzovolemik relaksasyon zamanı (IVRZ): Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre

Deselerasyon zamanı (DZ): E dalgasının en yüksek noktasından doppler eğrisinin bazale döndüğü kısma kadar olan aralık hesaplandı .

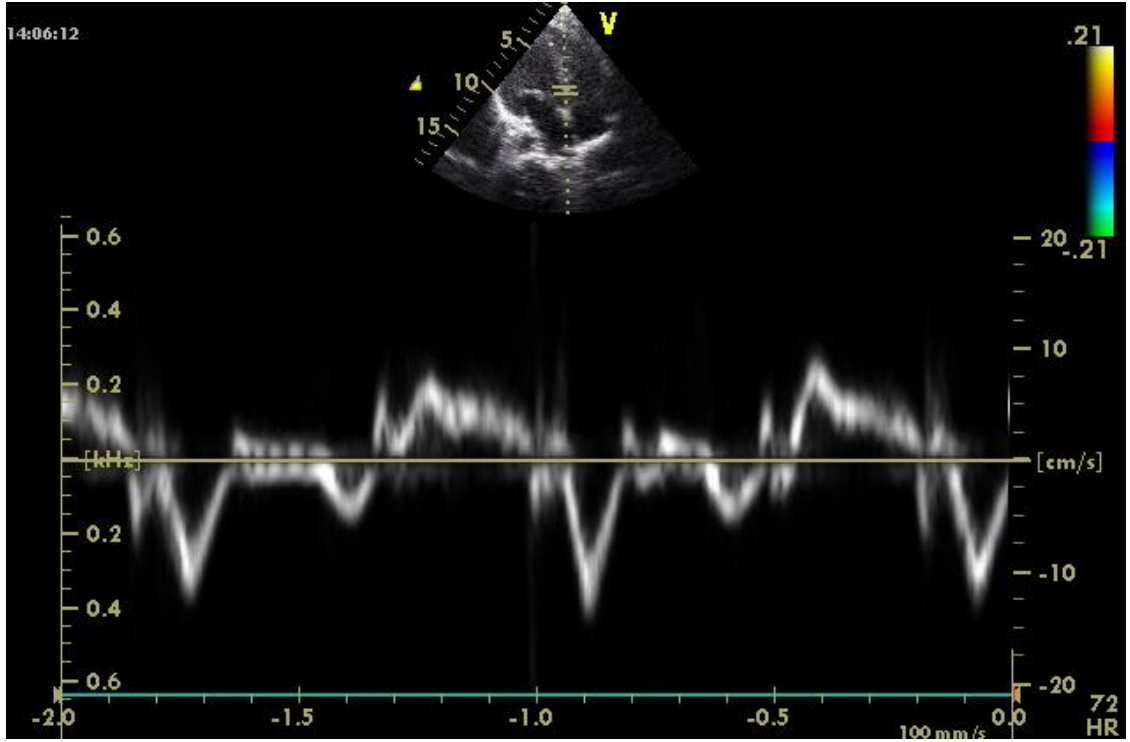
3.3. Doku Doppler Ekokardiyografik Çalışma

Standart ekokardiyografik çalışmadan sonra aynı cihazın doku Doppler fonksiyonu aktive edilerek yapıldı. Doku Doppler ekokardiyografik ölçümler apikal dört boşluk görüntüsünden yapıldı. Sol ventrikül arka duvarı, interventriküler septum ve sağ ventrikül ön duvarında üç miyokardiyal segmente kursor yerleştirildi. Her birinin bazal segmentleri düzeyinde Pulse dalga doku Doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi (Şekil 3). Doppler dalgalarının sağlıklı elde edilebilmesi için her bir miyokardiyal duvar hareketine mümkün olduğu kadar paralel olunmaya çalışıldı.

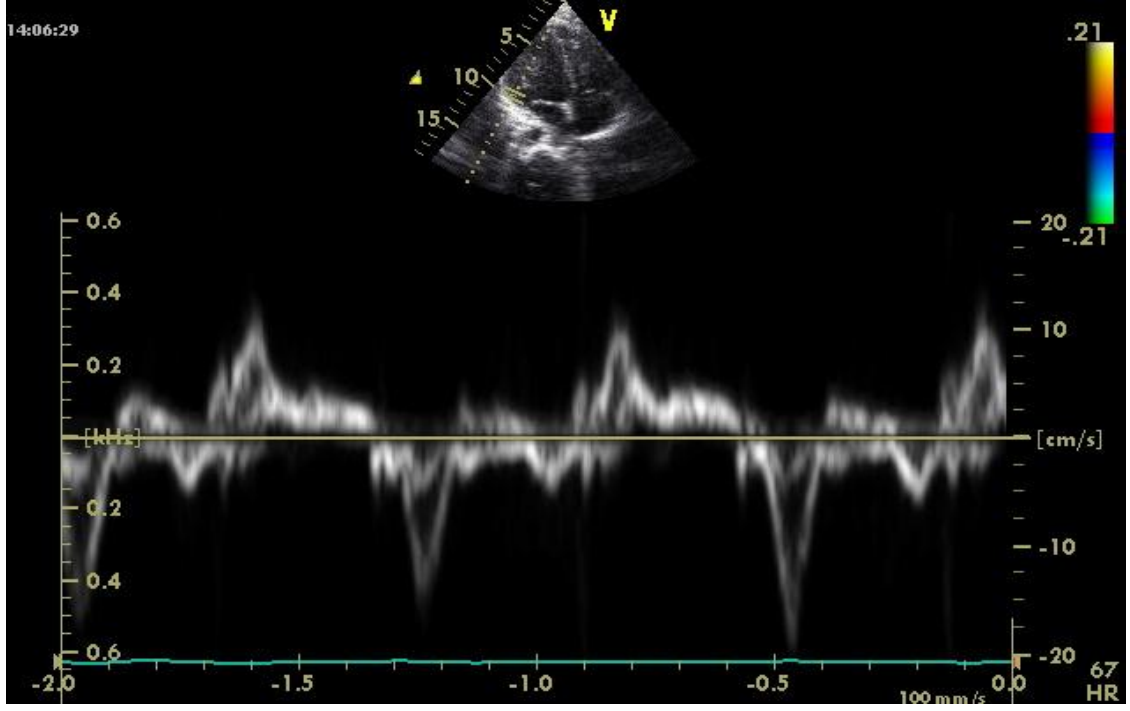
Miyokardiyal hareketin hızları alıcıya yaklaşıyorsa pozitif, alıcıdan uzaklaşıyorsa negatif olarak belirlendi. Sistol süresince alıcıya doğru hareket eden bir pozitif ve diyastol süresince alıcıdan uzaklaşan iki negatif dalga kaydedildi. Sistol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız S_a , erken diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız E_a ve geç diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız A_a olarak kaydedildi (Şekil 4-6).



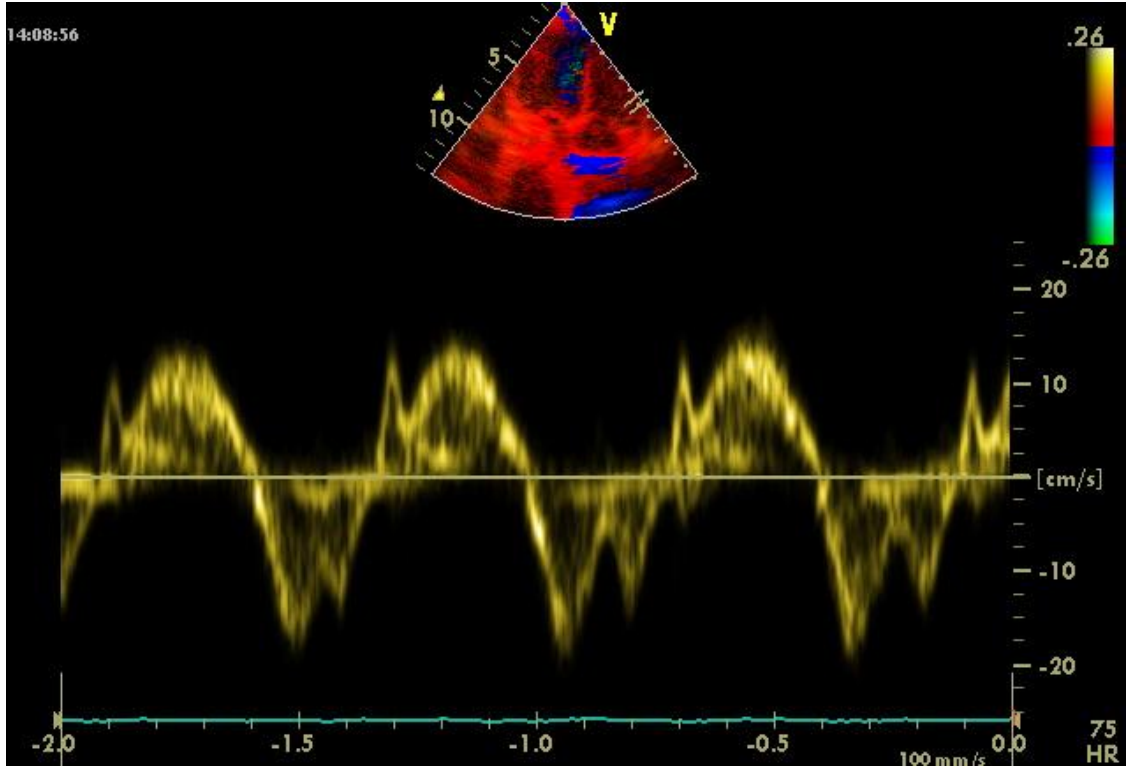
Şekil 3. Pulse dalga doku Doppler ekokardiyografide miyokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü (RA:Sağ atriyum, LA: Sol atriyum, RV: Sağ ventrikül, LV:Sol ventrikül)



Şekil 4. Pulse dalga doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (Sa:İnterventriküler septum sistolik dalga, Ea:İnterventriküler septum erken diyastolik dalga, Aa: İnterventriküler septum geç diyastolik dalga).



Şekil 5. Pulse dalga doku Doppler ekokardiyografi ile Sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (Sa:Mitral sistolik dalga, Ea:Mitral erken diyastolik dalga,Aa:Mitral geç diyastolik dalga).



Şekil 6. Pulse dalga doku Doppler ekokardiyografi ile Sağ ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (Sa:Trikuspit sistolik dalga, Ea:Trikuspit erken diyastolik dalga,Aa:Trikuspit geç diyastolik dalga).

3.3. İstatistiksel Analiz

Surekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD), kategorik değişkenler yuzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında“Paired T-Test”, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde “Mann-Whitney U Testi “kullanıldı. Hastalara uygulanan Bevacizumab dozu ile istatistiksel olarak önemli bulunan sistolik ve diyastolik parametreler için “Korelasyon Analizleri”yapıldı. Tum karşılaştırmalarda $p<0.05$ duzeyi anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL).

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın (14 erkek, 6 kadın) yaş ortalamaları 58.1 ± 9.1 (yaş aralığı 39-75) idi. Çalışma popülasyonunun %40'ında HT, %30'unda DM ve %25'inde HPL mevcuttu. Hafif derecede anemi (ortalama Hb: 11.9 gr/dl) dışında çalışma popülasyonunun hematolojik ve biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. Hastalara ortalama 3.05 ± 0.39 ay sonunda transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Çalışma hastalarından 1 tanesi (kadın) planlanan 3. ay sonu kontrol ekokardiyografisi yapılamadan maligniteye bağlı kaybedildi. Final analizler geri kalan 19 hasta ile yapıldı. Hastalara ait bazal klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 3'de özetlendi.

Tablo 3. Hastalara ait temel klinik ve laboratuvar özellikleri

	Toplam (n=20)
Bevasizumab dozu (mg/m ²)	1878±374
Kür sayısı	5.8±0.5
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.74±0.16
Hipertansiyon (n,%)	8 (40)
Diabetes Mellitus (n,%)	6 (30)
Hiperlipidemi (n,%)	5 (25)
Sigara (n,%)	2 (10)
Kontrol ekokardiyografi zamanı (ay)	3.05±0.39
Hemoglobin (gr/dl)	11.9±1.5
Beyaz küre (10 ³ /ul)	6400±2900
Trombosit (10 ³ /ul)	213000±92000
Kreatinin (mg/dl)	0.94±0.29
ALT (mg/dl)	18.3±8.9
AST (mg/dl)	24.6±11

Konvansiyonel ekokardiyografik özelliklerden sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren ejeksiyon fraksiyonu başlangıca göre 3. ay sonunda azalmıştı(ortalama %3.6). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası incelemede sol ventrikül diyastolik fonksiyonu belirteçlerinden E dalga velositesi ve E/A oranı azalmış, İVRZ ise uzamıştı. Sol ventrikül duvar kalınlıkları ve boşluk boyutları ise tedavi öncesi ile sonrası arasında farklı değildi. Kemoterapi öncesi ve sonrası hastalara ait konvansiyonel ekokardiyografik incelemelere ait bulgular tablo 4’de özetlendi.

Tablo 4. Kemoterapi öncesi ve sonrası hastalara ait konvansiyonel ekokardiyografik incelemeler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
EF (%)	61.8±4.6	58.2±5.4	0.001
SV DSC (mm)	46.9±4.8	45.7±5.8	0.17
SV SSC (mm)	29.8±4	29.4±4.8	0.64
SA(mm)	37.2±4.2	35.9±4.1	0.06
İVS (mm)	10.2±1.4	10.4±1.2	0.4
AD (mm)	9.97±1.3	10.1±0.94	0.49
SV DSV (ml)	101.4±27.5	91.9±23.4	0.17
SV SSV (ml)	39.8±14.4	40.9±13.5	0.64
FK (%)	37.6±5.1	35.8±4.8	0.24
SV Kitle	213±66	189±76	0.22
SV Kitle İndeksi	111±41	110.5±30	0.93
E dalga (cm/sn)	72.5±17.9	60.1±13.1	0.001
A dalga (cm/sn)	77.1±16.1	74.2±15.8	0.4
E/A	0.94±0.29	0.84±0.29	0.025
EDZ (msn)	228±53.8	244±60.6	0.29
IVRZ (msn)	78.9±16.8	87.9±17.8	0.019

Doku Doppler ekokardiyografik özelliklerden sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren miyokardiyal S velositeleri tedavi öncesi ve sonrası değerler benzerdi. Diyastolik fonksiyonu gösteren belirteçlerden lateral E ve lateral Ea/Aa oranı tedavi sonrasında azalmış olarak bulundu. Kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası hastalara ait doku Doppler ekokardiyografi bulguları tablo 5’de özetlendi.

Tablo 5. Kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası hastalara ait doku Doppler ekokardiyografik incelemeler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Septal S	11.7±2.5	12.1±2.5	0.59
Septal IVC	10.7±2.6	12.2±4.0	0.194
Septal E	12.7±3.6	12.4±2.5	0.65
Septal A	12.9±1.8	13.4±2.4	0.45
Septal E/Ea	5.80±1.2	4.90±1.0	0.04
Septal Ea/Aa	0.99±0.3	0.95±0.2	0.52
Lateral S	12.5±2.9	11.8±4.2	0.46
Lateral IVC	12.3±2.6	12.1±4.1	0.82
Lateral E	13.8±3.1	12.9±3.2	0.03
Lateral A	14.0±3.4	13.9±3.4	0.962
Lateral E/Ea	5.22±1.7	5.14±1.4	0.82
Lateral Ea/Aa	1.01±0.27	0.92±0.25	0.05

Sağ ventriküle ait doku Doppler ekokardiyografik incelemede sistolik fonksiyonu gösteren RV lateral duvardan ölçülen miyokardiyal S velositesi tedavi öncesi ve sonrası benzerdi. Diyastolik fonksiyonu gösteren belirteçlerden E dalgası ve E/A oranı tedavi sonrasında azalmış olarak bulundu. Sağ ventrikül fonksiyonlarına ait kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası döneme ait ekokardiyografi bulguları tablo 6’de özetlendi.

Tablo 6. Sağ ventrikül fonksiyonlarına ait kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası döneme ait ekokardiyografi bulguları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
RV S	18.1±5.1	17±4.3	0.108
RV IVC	18.1±5.6	19±5.6	0.49
RV E	18±4.3	16.2±4.3	0.017
RV A	20.1±4	21±4.3	0.427
RV E/Ea	4.1±1.3	3.8±0.8	0.156
RV Ea/Aa	0.9±0.24	0.8±0.22	0.01

Kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan ekokardiyografik göstergeler (EF, E/A, E dalgası, IVRZ, RV E dalgası ve RV E/A) ile hastalara verilen bevacizumab dozu arasındaki korelasyon analizleri araştırıldı. Ejeksiyon fraksiyonu ile bevacizumab dozu arasında negatif yönde zayıf korelasyon saptanırken diğer değişkenlerle kullanılan ilaç dozu arasında korelasyon saptanmadı. Bevacizumab dozu ile istatistiksel olarak anlamlı ekokardiyografik göstergeler arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo 7’de sunuldu.

Tablo 7. Bevacizumab dozu ile istatistiksel olarak anlamlı ekokardiyografik göstergeler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	Korelasyon katsayısı (r)	P değeri
Ejeksiyon Fraksiyonu	- 0.31	0.07
E/A	- 0.08	0.74
E dalgası	- 0.18	0.46
IVRZ	0.15	0.55
RV E dalgası	- 0.15	0.53
RV E/A	- 0.11	0.6

5. TARTIŞMA

Son yıllarda malign hastalıkların tedavi ve prognozlarında sağlanan önemli gelişmelerin sonucu olarak beklenen yaşam süresi artmıştır. Buna bağlı olarak tedaviye bağlı komplikasyonlarla daha sık karşılaşılmaktadır. Kanser tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilen ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye sahip komplikasyonlardan biri de tedavide kullanılan ajanların sahip olduğu kardiyotoksisitedir. Kardiyak komplikasyonlar, uygulana kemoterapotik ajana, ayrıca mediasten bölgesine uygulanan radyoterapiye veya her ikisinin beraber kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Günümüzde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve onun reseptörlerinin sistemik kanser tedavisinde başarılı bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır. VEGF yolunun kalp fizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. VEGF geninden yoksun farelerin incelendiği bir araştırmada miyokarda daha az koroner kapiller damar, incelmış ventrikül duvarları ve bazal miyokard kasılmasında azalma saptanmıştır (105). Buna ek olarak, VEGF-eksprese mezenkimal kök hücrelerin miyokarda bir kardiyoprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu veriler kalp koordineli doku büyümesinde ve anjiyogenezde VEGF-nin kritik rol oynadığını ve bu yolun engellenmesinin miyokardın oluşumunda bozulmaya ve dolayısıyla kalp yetmezliğine neden olabileceğini düşündürmektedir.

Bevacizumab vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aktivitesini inhibe eden monoklonal immunglobulin G1 antikordur. Bevacizumabın metastatik meme kanseri, kolorektal kanseri, böbrek kanseri ve büyük hücreli akciğer kanserinde etkinliği kanıtlanmıştır(106-110).Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bevacizumab ile ilgili hipertansiyon, proteinüri, tromboembolik olaylar ve kanama gibi yan etkiler bildirilmiştir. Metastatik kolorektal kanseri, akciğer kanseri ve renal hücreli kanserli hastaların tedavisinde bevacizumab içeren geniş randomize plasebo-kontrollü çalışmalarda kalp yetersizliği olan ve olmayan olgular alınmıştır (107-111).Daha önceden antrasiklinle tedavi edilen 75 metastatik meme kanseri olan hasta bevacizumab monoterapisi ile faz 2 çalışmasına alınmış, yaklaşık 15 ay kadar takip

edilen hastalarda asemptomatik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) %10 dan fazla azalma saptanmıştır (112-113).

Miller ve ark.'nın yaptığı randomize kontrolü bir çalışmada kapesitabin ve bevacizumab alan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişme riski %2.2 saptanmıştır (106). Bu konuda yapılmış önemli çalışmalardan olan AVADO çalışmasında metastatik meme kanseri nedeniyle doketaksel ve bevacizumab alan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişme riski %0.6 saptanmıştı (114).Başka bir çalışmada paklitaksel ve bevacizumab alanlarda konjestif kalp yetmezliği insidansı %3.8, yalnız paklitaksel alanlarda ise %0.6 saptanmıştı(19). Eliza ve ark.'nın yaptığı bir faz iki çalışmasında diffüz büyük B-hücreli lenfoma hastalarına R-CHOP (doksorubisin, prednizalon, vinkristin) artı bevacizumab tedavisi verilmiş. Çalışmanın birincil sonlanım noktası kardiyak toksite oranı olmuştur. Çalışmanın sonunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %15 den fazla bir azalma görülmüştür.

Bu nedenle bevacizumab tedavisi alan metastatik meme kanseri hastalarıyla yapılan randomize çalışmalarda kalp yetmezliği olası bir risk olarak ileri sürülmüştür. Choueiri ve arkadaşları metastatik meme kanserli bevacizumab kemoterapisi alan randomize kontrollü çalışmalarda konjestif kalp yetmezliği insidansını araştırmak için bir meta-analiz yapmıştı (115). Ayrıntılı bir seçim sürecinden sonra, toplam 3.784 hastayı içeren beş randomize kontrollü çalışma analize dahil edilmişti.Konjestif kalp yetmezliğine sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyomiyopatiler dahil edilmişti.Bu meta-analizde yüksek dereceli konjestif kalp yetmezliği insidansı plaseboda %0.4 ve bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda %1.6 olarak saptanmıştı. Bevacizumab ile konjestif kalp yetmezliği gelişmesinin rolatif riski 4.74 (p=0,001) olarak bildirilmiştir. Oldukça düşük mutlak insidansa rağmen, sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bevacizumab ile tedavi edilen hastaların konjestif kalp yetmezliği riski neredeyse beş kat artış göstermektedir.Altgrup analizinde, düşük doza (2.5 mg / kg) karşı yüksek doz (5 mg / kg) bevasizumab ile veya farklı kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen hastalar arasında konjestif kalp yetmezliği insidansı ve riski açısından anlamlı farklılık yoktu. Bevacizumab tedavisi hipertansiyon ve arteryel tromboembolik olay riskinde önemli bir artışa neden olduğu saptanmıştır (116-118).

Bu nedenle, konjestif kalp yetmezliği riskinde bir artış hipertansiyon ve arteriyel tromboembolik olaylar insidansında artışa sekonder olarak düşünülebilir. Fakat bu meta-analizin bazı kısıtlılıkları vardır. Bu çalışmada hastalar bireysel olarak değerlendirilememiş, öyle ki kümülatif antrasiklin dozu, önceden göğüs kafesine alınan radyasyon, aterosklerotik hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi kalp yetmezliğine yatkınlık yapan altta yatan risk faktörleri ile ilgili kritik bilgiler çalışmada bilinmiyordu. Bu bevacizumab ile tedavi edilen metastatik meme kanserli hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişme riskinde önemli bir artış gösteren ilk büyük rapordur.

Huei-Ting Tsai ve arkadaşları metastatik kolorektal kanser nedeniyle bevacizumab tedavisi alan 10.612 hastayı çalışmaya dahil etmiş. Yaklaşık üç yıl takip edilen hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişme insidansı %3.2(n=342) saptanmış.

Archontoula Michelongona ve arkadaşları metastatik meme kanseri veya kolorektal kanser hastalarında bevacizumabın sol ventrikül fonksiyonu üzerine etkisini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlar. Çalışmaya kolorektal ve ya meme kanseri olan 147 hasta alınmış ve hastalar iki kolda incelenmiş. Birinci kolda bevacizumab ve kombinasyon tedavisi alan 76 hasta, ikinci kolda sadece kombinasyon tedavisi alan 71 hasta incelenmişti. Her iki grup tedavi öncesinde, tedaviye başladıktan 6 ay ve 18 ay sonra ekokardiyografi ile değerlendirilmişti. Alınan sonuçlar karşılaştırılmış. Ekokardiyografik değerlendirilmeye iki boyutlu EKO, M-mod ölçümler ve doku Doppler görüntüleme dahil edilmişti. Bevacizumab alan grupta sistolik miyokardiyal hareket hızında(Sa) 6.ayda 10.93 ± 4.64 karşın 9.90 ± 3.59 cm / s ($p=0.0007$),18.ayda 10.93 ± 4.64 karşın 9.03 ± 9.56 cm/s($p=0.003$) istatistiksel anlamlı derecede düşüş saptanmış. Diyastolik disfonksiyonu değerlendiren E/Ea[Erken hızlı doluş dalgası (E), mitral anulus erken diyastolik hareket dalgası (Ea)] oranında 6.ayda 5.83 ± 2.53 karşın 7.86 ± 3.45 ($p = 0.0005$),18.ayda 5.83 ± 2.53 karşın 7.84 ± 3.45 ,($p = 0.004$) istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuş. Kontrol grubunda Sa değerinde 6.ayda 9.02 ± 4.26 cm/s karşın 8.87 ± 3.80 cm/s ($p=0.17$),18.ayda 9.02 ± 4.26 cm/s karşın 9.10 ± 4.21 cm/s ($p=0.06$) benzer değişiklik gözlenmişti. E/Ea oranında bazal ve 18.ay sonuçları(6.79 ± 2.56 karşın 6.81 ± 2.62 , $p=0.15$) arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Diğer tüm ekokardiyografi ölçümlerinde her iki grupta, takip açısından fark yoktu. Sonuç olarak

bu çalışmada bevacizumabın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir.

Bu çalışmalarda gösterilen konjestif kalp yetmezliği asemptomatik olarak düşünülmektedir. Ancak asemptomatik kardiyak disfonksiyon yılda %9,7 oranında semptomatik kalp yetmezliğine ilerleyen kötü prognoz belirleyicisidir ve tedavi edilmezse üç yıllık %16 düzeyine ulaşan mortalite oranına sahiptir(119).

Bizde çalışmamızda metastatik kolorektal kanser nedeniye bevacizumab kemoterapisi alan 20 hastayı değerlendirdik. Hastalar kemoterapi öncesi ve ortalama 3 ay sonra ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ekokardiyografik değerlendirmeye iki boyutlu EKO, M-mod ölçümler ve doku Doppler incelemeler dahil edildi. Hastalar çalışmaya alınmadan önce sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları etkileyecek anemi, koroner arter hastalığı ve kalp kapak hastalığı gibi hastalığı olanlar çalışmadan dışlandı. Başlangıçta ve 3. ay sonunda ekokardiyografik değerlendirme sonucu alınan ölçümler karşılaştırıldı. Konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlerden sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) kemoterapi öncesi ortalama %61.8 iken üçüncü ay sonundaki kontrolde %58.2 ölçüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Diyastolik fonksiyonları değerlendiren ölçümlerden E dalgası kemoterapi öncesi ortalama 72.5 cm/s iken üçüncü ay sonundaki kontrolde 60.1 cm/s ölçülerek istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0.001$). E/A oranı kemoterapi öncesi ortalama 0.94 ve 3. ay sonu kontrolünde 0,84 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0.001$). Ek olarak İVRZ tedavi öncesine göre 3. ay sonu kontrolde önemli oranda uzamıştı ($p=0.019$). Biz çalışmamızda bevacizumab tedavisi ile konvansiyonel ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında azalma olduğunu saptadık. Çalışmamızdan elde edilen bu veriler bu alanda yapılan diğer çalışmalarla benzer bulundu.

Bizim çalışmamızda doku Doppler inceleme ile bevacizumab tedavisi sonrasında sol ventrikül segmentar sistolik fonksiyonlarında belirgin istatistiksel anlamlı azalma bulunmazken, diyastolik fonksiyonlarında ise hafif derecede bozulma saptanmıştı. Doku Doppler görüntülemesinde Lateral-E dalgasında kemoterapi öncesi 13.8 ± 3.1 cm/s ve üç ay sonra kontrolünde 12.9 ± 3.2 cm/s ölçülerek istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0.03$). Septal E/Ea oranında (5.80 ± 1.2 karşın 4.90 ± 1.0)

istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi ($p=0.04$). Aynı şekilde Lateral Ea/Aa oranında da (1.01 ± 0.27 karşın 0.92 ± 0.25) istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p=0.05$). Bizim doku Doppler sonuçlarımız Michelongona ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla benzerdi.

Biz çalışmamızda Bevacizumab kullanımının sağ ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini de araştırdık. Bizim bilgilerimize göre çalışmamız bevasizumab kemoterapisi alan hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sağ ventrikülün E-dalgası kemoterapi öncesi 18 ± 4.3 cm/s ve üç ay sonra kontrolünde 16.2 ± 4.3 cm/s bulunarak istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0.017$). Aynı şekilde sağ ventrikülün Ea/Aa oranında da (0.9 ± 0.24 karşın 0.8 ± 0.22) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0.01$). Alınan bu sonuçlar gösteriyor ki bevacizumab tedavisi alan kolorektal kanser hastalarında sol ventrikülle beraber sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonları da hafif derecede bozuluyor. Diğer ekokardiyografik parametrelerde fark yoktu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan en önemlisi çalışma popülasyonumuzun görece küçük hasta sayısından oluşması idi. Bu konuda daha büyük hasta sayılı çalışmalar yapılarak bu konu daha net olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızın ikinci kısıtlılığı takip süresinin kısa tutulmuş olması (3 ay) olabilir. Sol ventrikül ve sağ ventrikül fonksiyonlarında kemoterapotik ajanın kümülatif etkisine bağlı değişiklikler ilerleyen aylarda daha fazla olabilir. Bu nedenle daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat biz kısa-orta dönemde bevacizumab kullanımının kardiyak fonksiyonları üzerine etkisini araştırmayı amaçlamıştık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bevacizumab kullanımı kolorektal kanserli hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili bulundu. Özellikle de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bevacizumab kullanımı ile anlamlı oranda azalmıştı. Ejeksiyon fraksiyonu kalp yetmezliği açısından en önemli prognoz göstergelerinden birisidir. Bevcizumab kullanılan kanser hastalarında ejeksiyon fraksiyonu kullanılarak yapılacak ekokardiyografik takip kalp yetmezliği gelişimi açısından riskli hastaların tesbit edilmesinde faydalı bir gösterge olabilir. Ayrıca sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları da bevacizumab kullanımı ile hafif fakat anlamlı derecede bozulmuştu. Sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlardaki bozulma bu hastalarda ilerde kalp yetmezliği gelişimi için bir risk artışına neden olabilir. Bevacizumab kullanılan hastaların kalp yetmezliği gelişimi açısından yakın takip altında tutulmaları düşünülmelidir. Ayrıca Bevacizumab tedavisi kullanılan hastalarda eşlik eden Hipertansiyon, Diabetes Mellitus ya da koroner arter hastalığı gibi ko-morbit durumların varlığında kardiyak protektif amaçla Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistem (RAAS) blokerleri ve Beta blokerlerinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ, et al. Cancer statistic, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57(1):43-66.
2. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistic, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49(1):33-64.
4. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:57-65
5. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007;11:19-26.
6. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. İn: Govindan R, Arquette M (Eds.). The Washington Manual of Oncology. Philadelphia: LippincottWW; 2002.p.191-202.
7. Özbal AN, Karahasanoğlu T. Kolon Kanseriinde Klinik. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolonve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.421-5.
8. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:36-8.
9. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514.
10. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. National Cancer İnstitute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001;93(8):583-96.
11. Aydın A, Topuz E, Özmen V, Şakar B, Dinçer M. Gastrointestinal Sistem Tümörleri. Aydın A, Topuz E (Editörler). Onkoloji El Kitabı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2006.s.199-267.

12. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54(6):295-308.
13. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 16):15-8.
14. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1999;9:211-20.
15. Gutierrez M, Giaccone G. Antiangiogenic therapy in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2008;20:176-82.
16. Valtola R, Salven P, Heikkil P, Taipale J, Joensuu H, Rehn M, et al. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am J Pathol* 1999;154:1381-90.
17. Lymboussaki A, Partanen TA, Olofsson B, Thomas-Crusells J, Fletcher CD, de Waal RM, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor C receptor VEGFR-3 in lymphatic endothelium of the skin and in vascular tumors. *Am J Pathol* 1998;153:395-403.
18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*.2004;350:2335-42.
19. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*.2006;355:2542-50.
20. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther*.2006;28:1779-802.
21. Sandler A. Bevacizumab in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*.2007;13:4613-6.
22. Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Detmar MJ, Lawitts JA, Benjamin L, Tan X, Manseau EJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med*.2002;196:1497-506.

23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
24. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:792-9.
25. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:3697-705.
26. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against Dis. 2007;49:186-93.
27. Dincer M, Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Ann Pharmacother.* 2006;40:2278-9.
28. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology.* 2005;69:25-33.
29. Paude AU, Lombardo JC, Fakhri M, et al: Bevacizumab (BV) induced hypertension (HT): A manageable toxicity. *J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.* 2006;24:135-39.
30. Siddiqui AJ, Mansson-Broberg A, Gustafsson T, Grinnemo KH, Dellgren G, Hao X, Fischer H, Sylven C. Antagonism of the renin-angiotensin system can counteract cardiac angiogenic vascular endothelial growth factor gene therapy and myocardial angiogenesis in the normal heart. *Am J Hypertens.* 2005;18:1347-52.
31. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.

32. Hara A, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Kawachi H, Shimizu F, Shibuya M, Matsushima K, Yokoyama H, Egashira K, Kaneko S. Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006;69:1986-95.
33. Umman B.M-Mod Ekokardiyografi.Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1-42.
34. DeMaria A.N, Blanchard DG. The echocardiogram. In. Fuster V,Alexander RW, O'Rourke R.A., editors. *Hurst's the heart*, 10th edition, USA, The McGraw-Hill companies; 2001. p. 343-460.
35. Van de Veire NR, De Sutter J, Bax JJ, Roelandt JR. Technological advances in tissueDoppler imaging echocardiography. *Heart* 2008;94(8):1065-74.
36. Feigenbaun H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left ventricle.Sixth edition. *Echocardiography*. Williams-Wilkin 2005 p:138-180.
37. Feigenbaum H. *Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chamber*. Feigenbaum H (Ed.).*Echocardiography*. 5 th ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1994;C3:134-180.
38. William GA, Labowitz AJ. Doppler estimation of cardiac output: principles and pitfalls.*Echocardiography*. 1987; 4:355-374
39. 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
40. Isaaaz K, Thomson A, Ethovenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C.S. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*1989;64:66-75
41. Mcdicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:p651-4.
42. Bugra Z. Doku Doppler ekokardiyografi, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005, I(42):51-53

43. Galiuto L, Ignone G, Demaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:609–14.
44. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:85–96
45. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81 (Suppl): 49G-57G
46. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474–80.
47. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336–9.
48. Fekler GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long term survival inpatient with initially unexplained cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000;342:1077–84.
49. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle *Br Heart J* 1981;63:p215–23.
50. Isaz K, Munoz Del Romeral L, Lee E, Scihiller NB. Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subject by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1993;6:p166–76.
51. Grand PR. Special Article, notes on the muscular architecture of the left ventricle. *Circulation*, 1965, 32: p301–305.
52. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem WE et al. Color doppler Myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:p441–58.
53. Henein MY, Gibson DG. Editorial, normal long axis function. *Heart* 1999;81: p111– 113.

54. Bolca O. , Eren M., Dagdeviren B. , Soylu T. Tek ba_ına atriyal fibrilasyonlu olgularda sinus ritmine dönüşün sol ventrikül bölgesel miyokard doku hızlarına etkisi. *TürkKardiyoloji Dergisi*. 2001;29:400–405.
55. Kondo H, Masuyama T, Ishihara K. Digital subtraction high-frame-rate echocardiography in detecting delayed onset of regional left ventricular relaxation in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 91: 304–312.
56. Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection *J Am Soc Echocardiogr*. 1998, Feb;11(2):p105–11.
57. Galiuto L, Igone G, De Maria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler Echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:p609–14.
58. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 618–28
59. Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* 1996;
60. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77:979–84.
61. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143–52.
62. Yamamoto T, Oki T, Yamada H, Tanaka H, Ishimoto T, Wakatsuki T, et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:333–9.

63. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79:921–8.
64. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:820–6.
65. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, et al. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1991;67:p222–2.
66. Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):p97–9.
67. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32;4:p865–875.
68. Pravin M.S: Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003;42.286–287.
69. Eren N. Diastolik kalp yetersizliği. *T Klin J Cardiol* 2004; 17(S): 16–25.
70. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22.318–25.
71. Demaria AN, Blanchard D. The hemodynamic basis of diastology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34,1659–1662.
72. Ramdos G, Pai RG, Konvaljit S, et al. Amplitudes durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11.105–11.
73. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, et al. The non invasive assesment of left ventricular diastolic dysfunction with two dimensional and doppler echocardiograpy. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:271–292.
74. Kitabake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyanma T, Abe H, Morita H, Seanda S. Transmitral blood flow reflecting diastolic behaviour of the Left

- ventricle in the health and disease study by pulsed doppler technique. *Jpn. Circ. J*: 1982;46;92.
75. Appleton CP, Hatle LK, Oh JK, Jensen JL. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc echocardiogr*.1997,10.271–292.
 76. Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, et al. Pulmonary venous flow patterns by trans esophageal pulsed doppler echocardiography; relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function *Am. Heart journal* 1991;122:1693–93
 77. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, et al. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction; detection by two dimensional tissue doppler imaging technique *J Am Coll Card*.1995;26;217–223.
 78. Brun P, Triboilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation; a color M mode doppler analysis *J Am. Coll. of cardiology* 1992 ;20:420 –432.
 79. Appleton CP, Hatle L, Popp RL. Relation of transmural velocity patterns to left ventricular diastolic dysfunction; new insights from a combined hemodynamic and doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Card*:1988 ;12:426-440.
 80. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling, *Circ*.1995;92;1933–1939.
 81. Courtois M, Kovacs SJ, Ludbrook PA. Transmitral pressure flow velocity relation; importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circ*.1988;78,661–667.
 82. Brunnazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am. Heart Jour.* 1994 ;128 ;293.

83. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8–18.
84. Wijnbenga AM, Mosterd A, Jarik D, et al. Potentials and limitations of the valsalva maneuver as a method of differentiating between normal and pseudonormal left ventricular filling patterns. *Am J Cardiol* 1999;84:76–81.
85. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to leftventricular diastolic function: new in sights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426–40.
86. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, et al. Left ventricular filling in dilatedcardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15: 1288–95.
87. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *JAm Coll Cardiol* 1988; 11: 757–68.
88. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patientswith clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772–9.
89. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, Tanouchi J, Kitabake A, Kamada T, et al. Pulmonaryvenous folw velocity pattern as assessed with transthoracic PW doppler echocardiographyin subjects without cardiac disesase *Am J. Card.*1991; 67;1396.
90. Appleton CP, Gonzales MS, Basnight MA. Relationship of left atrial pressure and pulmonarty venous flow vlocities *J Am Soc. Echo:* 1994 ;264;275.
91. Keren G, Sherez J, Megidish R; et al. Pulmonary venous flow pattern its relation to cardia dynamics; apulsed doppler echocardiographic study. *Circ.*1985 ;71 ;1105-11.
92. De Marchi SF, Boden Muller M, Lai DL, seiler C,Pulmonary Venous flow velocitypatterns in 404 individuals without cardiovascular disease. *Heart* 2001;85;23–29

93. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609–17.
94. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999;20:496–505.
95. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, et al. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609–617.
96. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, et al: Left ventricular diastolic function assessed using doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 2002;87:247-251.
97. Birtle AJ. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12(3):146–52.
98. Wilkenshoff UM, Sovany A, Wigström L, et al: Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function. *J Am Soc Echo*, 11:683–692, 1998.
99. Gorscan J, Strum DP, Mandarino WA, et al. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue doppler echocardiography with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation* 1997;95:p2423.
100. Fukuda K, Oki T, Tabata T, et al. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:p841.
101. 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:p979–84.

102. Yip G, Wang M, Zhang Y, et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for redefinition. *Heart* 2002; 87:121.
103. Yu CM, Lin H, Yang H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with isolated diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;5:1195.
104. Fang ZY, Lcano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106:53.
105. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP, et al: A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:5780-5785, 2001
106. Miller K, Wang M, Gralow J, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel lone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666-2676, 2007.
107. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004.
108. Escudier B, Bellmunt J, Ne' grier S, et al: Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 28:2144-2150, 2010.
109. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al: Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 28:2137-2143, 2010.
110. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355:2542-2550,2006.
111. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, doubleblind phase III trial. *Lancet* 370:2103-2111, 2007.

112. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, et al: A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 30:117-124, 2003.
113. Miller KD, O'Neill A, Perez EA, et al: Phase II feasibility trial incorporating bevacizumab into dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2104). *J Clin Oncol* 26:11s, 2008 (suppl; abstr 520).
114. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al: Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:3239-247,2010.
115. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al: Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/CO.2010.31.9129.
116. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al: Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 99:1232-1239, 2007.
117. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al: Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A metaanalysis. *JAMA* 300:2277-2285, 2008.
118. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S: Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: Systematic review and metaanalysis. *Acta Oncol* 48:9-17, 2009.
119. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions: The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 327:685-691,1992.

