



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**PAKLİTAKSEL VE KARBOPLATİN TEDAVİSİNİN MEKANİK
MİYOKART İŞLEVLERİ VE MİKROVASKÜLER İŞLEVLER
ÜZERİNE ETKİSİ: TRANSTORASİK DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI
VE İKİ BOYUTLU STRAİN GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cihan ALTIN

Ankara, 2010



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**PAKLİTAKSEL VE KARBOPLATİN TEDAVİSİNİN MEKANİK
MİYOKART İŞLEVLERİ VE MİKROVASKÜLER İŞLEVLER
ÜZERİNE ETKİSİ: TRANSTORASİK DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI
VE İKİ BOYUTLU STRAİN GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cihan ALTIN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif SADE

Ankara, 2010

*Başta bize sağladığı geniş imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**'a,*
*Engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığımız, Başkent Üniversitesi Dekanı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu**'na,*
*İhtisas sürem boyunca kardiyoloji eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocalarım **Prof. Dr. Bülent Özın ve Prof. Dr. Aylin Yıldırım**'a,*
*Tezimin yazılmasında her aşamada emeği geçen her an kapısını rahatlıkla çalabildiğim tez danışmanım **Doç. Dr. L. Elif Sade**'ye,*
*Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim sayın hocalarım, **Doç. Dr. Melek Uluçam, Yrd. Doç. Dr. Alp Aydınalp, Doç. Dr. İlyas Atar, Doç. Dr. Hüseyin Bozbaş, Doç. Dr. Bahar Pirat, Doç. Dr. Serpil Eroğlu ve Uzm. Dr. Egemen Tayfun**'a,*
*Ekokardiyografi çalışmalarımnda benden desteğini esirgemeyen **Vahide Şimsek**'e,*
Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,
Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'nde görev olan tüm meslektaşlarıma,
Koroner yoğun bakım, kateter laboratuvarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personeline,
*Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım **annem, babam ve kardeşime,***
*En zor günlerimde yanımda olan, beni kendisinden çok düşünen, bana her konuda destek olan **Gökçe Selçuk**'a*
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cihan Altın
Ankara 2010

ÖZET

Paklitaksel ve Karboplatin Tedavisinin Mekanik Miyokart İşlevleri ve Mikrovasküler İşlevler Üzerine Etkisi: Transtorasik Doppler Ekokardiyografi ve İki Boyutlu Strain Görüntüleme Çalışması

Paklitaksel ve karboplatin jinekolojik malignitelerin tedavisinde oldukça sık kullanılan kemoterapötik ajanlardır. Bu tür ilaçların koroner mikrovasküler dolaşım ve sol ventrikül mekanik işlevleri üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Koroner arter hastalığı ve diyabeti olmayan kırk hasta (ortalama yaş: $53,8 \pm 10,9$) çalışmaya dahil edilidi. Hastaların koroner akım rezervleri (KAR) ve strain görüntüleme ile sol ventrikül mekanik fonksiyonları kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrasında altıncı ayda tekrar değerlendirildi. KAR modifiye apikal 2 boşluk görüntüden sol ön inen arterin orta ve distal kısımlarından elde edildi. Bazal ve dipiridamol infuzyonu ($0,56\text{mg/kg/4}$ dakika) sonrasında ölçümler yapıldı. KAR hiperemik diyastolik en yüksek akımın bazal diyastolik koroner akıma oranı olarak hesaplandı. Mitral anulus seviyesinden alınan görüntüler Velocity Vector Imaging (VVI) software programı ile analiz edilerek strain, strain hızı ve sistolik hız değerleri hesaplandı.

Çalışmaya alınan hiçbir hastada kalp yetmezliği semptomları gözlenmedi. Ejeksiyon fraksiyonu ve kalp çıktısında kemoterapi sonunda anlamlı değişiklik izlenmedi. Kemoterapi sonrası KAR değerlerindeki değişiklik de anlamlı değildi (KAR: $2,19 \pm 0,26$ 'e karşı $2,10 \pm 0,33$, $p=0,1$). Ortalama longitudinal strain ve stain rate değerlerinin kemoterapi sonrasında anlamlı olarak bozulduğu gözlendi. ($\% -17,5 \pm 2,6$ 'e karşı $\% -16,2 \pm 2,5$, $p<0,02$; ve $1,05 \pm 0,12 \text{ s}^{-1}$ 'e karşı $-0,96 \pm 0,11 \text{ s}^{-1}$, $p=0,01$). Fakat longitudinal sistolik hız değerlerindeki azalma anlamlı değildi ($7,2 \pm 1,3 \text{ cm/s}$ 'e karşı $6,9 \pm 1,1 \text{ cm/s}$, $p=0,06$).

Bu bulgular paklitaksel ve karboplatin kombinasyonunun KAR üzerinde etkisi olmadığını ancak bu kemoterapi rejiminin sol ventrikül mekanik işlevlerini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu subklinik olumsuz değişiklikler iki boyutlu strain ve strain hızı görüntüleme ile saptanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, strain, strain rate, koroner akım rezervi

ABSTRACT

Effects of Paclitaxel and Carboplatine Combination on Mechanical Myocardial And Microvascular Functions: A Transthorasic Doppler Echocardiography and Two Dimensional Strain Imaging Study

Paclitaxel and carboplatine are frequently used chemotherapy drugs in the treatment of gynecologic malignancies. Little is known about the effects of these drugs on left ventricular mechanical and coronary microvascular functions.

Forty patients (mean age: $53,8 \pm 10,9$) with no coronary artery disease or diabetes mellitus were enrolled. We evaluated left ventricular mechanical function by strain imaging and coronary flow reserve before and after sixth months of chemotherapy by transthoracic echocardiography. Coronary flow velocity was measured in the mid to distal LAD from foreshortened apical 2-chamber view at baseline and after dipyridamole infusion ($0,56\text{mg/kg/4 minutes}$). Coronary flow reserve (CFR) was calculated as the ratio of hyperemic to baseline diastolic peak flow velocities. Regional velocities, strain, strain rate measurements were obtained from the mitral annulus by using the Velocity Vector Imaging (VVI) software. Measurement from different mitral annular regions were averaged.

Heart failure symptoms were not detected in any of the patients. There was also no significant change in left ventricular ejection fraction and cardiac output. After chemotherapy no significant difference was obtained in CFR either (CFR: $2,19 \pm 0,26$ versus $2,10 \pm 0,33$, $p=0,3$). However mean longitudinal strain and strain rate were significantly impaired after chemotherapy ($-17,5 \pm 2,6 \%$ versus $-16,2 \pm 2,5 \%$, $p<0,02$; and $-1,05 \pm 0,12 \text{ s}^{-1}$ versus $-0,96 \pm 0,11 \text{ s}^{-1}$, $p=0,01$, respectively). In contrast mean longitudinal velocity did not change significantly after chemotherapy ($7,2 \pm 1,3 \text{ cm/s}$ versus $6,9 \pm 1,1 \text{ cm/s}$, $p=0,06$).

There seems to be no effect of paclitaxel and carboplatine combination on CFR. However our results point out that this chemotherapy combination can impair left ventricular mechanical functions. This subclinical impairment is better detected by 2D strain and strain rate imaging rather than velocity imaging.

Keywords: Chemotherapy, strain, strain rate, coronary flow reserve

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kanser ve kardiyovasküler hastalıklar.....	2
2.1.1. Kemoterapi ilaçları ve kardiyak yan etkiler.....	2
2.1.2. Taksanlar.....	6
2.1.3. Doksorubisin ve paklitaksel kombinasyonları.....	8
2.1.4. Platin türevi kemoterapötikler.....	9
2.2. Koroner mikrovasküler dolaşım ve koroner akım rezervi.....	11
2.3. Strain ve strain rate görüntüleme.....	17
2.3.1. Benek takibi yöntemi.....	18
2.3.2. Klinik kullanım alanları.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	20
3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	20
3.3. Çalışmaya dahil edilen hastalara sırasıyla uygulanan işlemler.....	21
3.4. Ekokardiyografi.....	22
3.5. Koroner akım rezervinin değerlendirilmesi.....	24
3.6. İstatistiksel analiz.....	25
4. BULGULAR	26
4.1. Menopoz ve hipertansiyona göre kemoterapinin etkisinin değerlendirilmesi.....	32
5. TARTIŞMA	34
6. KISITLILIKLAR	39
7. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

- A: Geç diyastolik mitral akım hızı
ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AKŞ: Açlık kan şekeri
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
BUN: Kan üre nitrojeni
CRP: C reaktif protein
DM: Diabetes mellitus
DSH: Diyastol sonu hacim
DKA: Diyastolik koroner akım
E: Erken diyastolik mitral akım hızı
E': Erken diyastolik mitral anulus hızı
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HZI: Hız zaman integrali
IVGZ: İzovolemik gevşeme zamanı
KAH: Koroner arter hastalığı
KAR: Koroner akım rezervi
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
MI: Miyokart infarktüsü
MDZ: Mitral E dalgası deselerasyon zamanı
SKA: Sistolik koroner akım
SIVÇY: Sol ventrikül çıkım yolu
SSH: Sistol sonu hacim

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1: Benek takibi yöntemiyle endokardın sınırlarının çizilmesinden sonra doku hareketinin takibi.....	23
Şekil 3.2: Diyastolik koroner akımın renkli Doppler ekokardiyografi görüntüsü.....	24
Şekil 3.3: Bazal (A) ve hiperemik (B) durumda sol ön inen arter distalinden elde edilen koroner akımları.....	24
Şekil 4.1: Kemoterapi öncesi ve sonrası hiperemik diyastolik koroner akım ve koroner akım rezervi örneği.....	31
Şekil 4.2: Kemoterapi sonrasında strain değerinde azalma saptanan bir hastanın görüntüsü..	31
Şekil 4.3: Kemoterapi öncesi ve sonrasında strain ve strain rate değerleri.....	32

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Sık kullanılan kemoterapi ilaçları ve kardiyak yan etkileri.....	3
Tablo 2.2: Kalp yetersizliği ve sol ventrikül işlev bozukluğu yapan kemoterapötikler.....	4
Tablo 2.3: İskemik sendromlara neden olan kemoteröpotikler.....	4
Tablo 2.4: Hipertansiyona neden olan kemoteröpotikler	5
Tablo 2.5: Hipotansiyona neden olan kemoteröpotikler	5
Tablo 2.6: Aritmiye neden olan kemoteröpotikler	5
Tablo 2.7: Koroner mikrovasküler dolaşımdaki işlevsel bozukluk ile ilişkili durumlar.....	11
Tablo 2.8: Koroner akım rezervinin düşük olduğu diğer durumlar.....	13
Tablo 2.9: Koroner akım rezervi hesaplamaları.....	14
Tablo 2.10: Koroner akım rezervi hesaplanmasında kullanılan adenozin ve dipridamolün özellikleri.....	14
Tablo 2.11: Tedavi ile koroner akım rezervinde düzelme olan bazı klinik durumlar ve tedavileri.....	16
Tablo 2.12: Strain ve strain rate görüntülemenin klinik kullanım alanları	19
Tablo 4.1: Klinik ve demografik veriler.....	27
Tablo 4.2: Hastaların bazal biyokimyasal verileri.....	28
Tablo 4.3: Kemoterapi öncesi ve sonrası hastaların iki boyutlu ekokardiyografi ve Doppler ölçümleri.....	29
Tablo 4.4: Kemoterapi öncesi ve sonrası bazal ve hiperemik diyastolik ve sistolik koroner akım hızları ve koroner akım rezervi değerleri.....	30
Tablo 4.5: Kemoterapi öncesi koroner akım rezervi ölçümü sırasında değerlendirilen bazal ve hiperemik kalp hızı, kan basıncı değerleri.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Paklitaksel ve karboplatin over ve endometriyum kanseri tedavisinde sıkça kullanılan kemoterapi ilaçlarıdır. Özellikle over kanseri hastalarının %70'i tanı aldığımda ileri evrede bulunmaktadır. Bu yüzden bu hasta grubunun temel tedavisi cerrahinin yanı sıra kemoterapidir. Bu tedavi kombinasyonu genellikle 3 haftalık aralıklarla, toplam 6 kür şeklinde verilmektedir.

Paklitaksel tübülün proteinine bağlanarak polimerizasyonu uyararak mikrotübül oluşumunu artırıp hücre proliferasyonunu engelleyen bir kemoterapi ilacıdır. Over ve endometriyum kanserlerinde sıkça kullanılır. Anafilaksi en ciddi yan etkisidir. Karboplatin ise DNA zincirlerini alkilleyerek etki etmektedir. Bulantı, kusma, nefrotoksisite, ototoksisite, elektrolit bozukluğu gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Bu ilaçların kardiyak yan etkileri araştırılmaktadır. Paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu ile ilişkili kardiyak yan etkiler nadiren görülmektedir. Bizim klinik tecrüberimiz de bu görüşü desteklemektedir. Literatürde bu ilaçların aşikar klinik veya kliniğe yansımayan miyokardiyal işlev bozukluğu ya da koroner ateroskleroz yapıcı etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Koroner akım rezervinin değerlendirilmesi, koroner arter darlıklarının yanı sıra, epikardiyal koroner arterlerde darlık olmaksızın gelişen mikrovasküler hasarın ve erken aterosklerozun gösterilmesinde kullanılmaktadır. Son yıllarda koroner akım rezervi, transtorasik Doppler ekokardiyografi ile girişimsel olmayan bir yaklaşımla belirlenebilmektedir. Ayrıca sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlev bozuklukları doku Doppler ekokardiyografi ve strain görüntüleme yöntemleri ile subklinik düzeyde iken yakalanabilmektedir.

Bu çalışmada paklitaksel ve karboplatin tedavisi alan hastalarda ekokardiyografi ile koroner akım rezervinin ve sol ventrikül mekanik işlevlerinin etkilenip etkilenmediğinin araştırılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ve kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar ve kanser günümüzde en sık görülen mortalite nedenleridir. Sıklıkla birlikte de görülebilir. Obezite, hormon replasman tedavileri, sigara içiciliği gibi çeşitli ortak risk faktörlerine sahip olmaları nedeniyle normal popülasyona göre kanser hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığı daha yüksektir. Kanser hastalarında görülen kardiyovasküler komplikasyonlar; kanser hastalığının kendisi nedeniyle ya da kanser tedavisi amaçlı verilen kemoterapi, radyoterapi nedeniyle görülebilir. Perikardiyal effüzyon, tamponad, superior vena kava sendromu ileri evre kanserlerde sık görülen kardiyak komplikasyonlar arasındadır. Kanser tedavisi de sıklıkla kardiyak yan etkilere neden olabilir. Lenfoma, akciğer ve meme kanserleri için sıklıkla uygulanan radyoterapi koroner arter hastalığı (KAH) veya konstriktif perikardit ile sonuçlanabilir. Kemoterapi ilaçlarının da, en sık antrasiklinler, paklitaksel ve trastuzumab, siklofosamid, 5-florourasil olmak üzere kardiyotoksik yan etkileri olabilir. Bu ilaçlar ileti bozuklukları, miyokart infarktüsü ve kardiyomiyopati riskini artırır (1,2,3).

2.1.1. Kemoterapi ilaçları ve kardiyak yan etkiler

Onkolojide kullanılan çeşitli kemoterapi ilaçları ve onların kardiyak yan etkileri Tablo 2.1-2.6'da özetlenmiştir (1,3).

Tablo 2.1: Sık kullanılan kemoterapi ilaçları ve kardiyak yan etkileri

Kemoterapötik ajan	Yan etkiler
Antrasiklinler Doksorubisin veya daunorubisin Mitoksantron, idarubisin	450mg/m ² 'den yüksek kümülatif dozlarda kalp yetersizliği ve aritmiler Kalp yetersizliği, atım oranı azalması
Alkilleyici ajanlar Siklofosamid Busulfan Sisplatin Karboplatin	Hemorajik miyoperikardit, miyokardiyal nekroz Endomiyokardiyal fibrozis Koroner spazm, akut miyokart iskemisi, iskemik kardiyomiyopati, ciddi hipertansiyon, ritm bozukluğu, elektrokardiyografi değişiklikleri Sisplatine benzer, yan etkileri daha az
Diğer sitotoksikler Paklitaksel Dosetaksel 5-florourasil Vinkristin	Antrasikline bağlı kalp yetersizliğini artırır Kardiyak ileti bozukluğu, hipotansiyon Paklitaksele benzer ek olarak sıvı retansiyonu Anjina / miyokart infarktüsü Miyokart infarktüsü
Biyolojik ilaçlar Trastuzumab (Hercepin) İnterferonlar İnterlökin-2	Antrasikline bağlı kalp yetersizliğini artırır Miyokart infarktüsü, kalp yetersizliği Miyokart infarktüsü, kalp yetersizliği
Hormonlar Megestrol, Progestin Estramustin Goserilin Dietilstilbesterol Toremifen Bicalutamid	Kardiyomiyopati Miyokart infarktüsü, kalp yetersizliği Miyokart infarktüsü, kalp yetersizliği Miyokart infarktüsü Miyokart infarktüsü Anjina, miyokart infarktüsü, kalp yetersizliği
Trans retinoik asit	Miyokart fonksiyon bozukluğu, nefes darlığı, perikardiyal effüzyon, periferik ödem, pulmoner infiltrasyon, kalp yetersizliği
Granülosit makrofaj stimule edici faktör	Kapiller kaçış sendromu

Tablo 2.2: Kalp yetersizliği ve sol ventrikül işlev bozukluğu yapan kemoterapötikler

Kemoterapötik ajan	Sıklığı	Açıklama
Dokсорubisin	+++	Arttıran risk faktörleri: Doz bağımlı, yaş, bayan cinsiyet, önceden kalp hastalığı öyküsü, mediastene radyoterapi öyküsü, birlikte alınan diğer ajanlar (Trastuzumab), Azaltan faktörler: Lipozomal enkapsülasyon
Siklofosfamid İfosfamid	+	Arttıran risk faktörleri: Yüksek doz idame tedavisi, mediastene RT öyküsü, birlikte alınan diğer ajanlar (Antrasiklinler, İmatinib)
Mitomisin	+	Arttıran risk faktörleri: Yüksek doz, mediastene RT öyküsü, birlikte alınan diğer ajanlar (Antrasiklinler)
Paklitaksel	++	Arttıran risk faktörleri: Birlikte alınan diğer ajanlar (Antrasiklinler, Trastuzumab)
Trastuzumab	++	Tek başına nadir Arttıran risk faktörleri: Birlikte alınan diğer ajanlar (Antrasiklinler, paklitaksel, siklofosfamid)
İmatinib	++	Sıklığı <%5, ama ciddi şiddette görülebilir
Sunitinib	+++	Oldukça sık görülür
Trans retinoik asit	++	Retinoik asit sendromu gelişirse

Tablo 2.3: İskemik sendromlara neden olan kemoteröpotikler

Kemoterapötik ajan	Sıklığı	Açıklama
5-florourasil	++	Koroner vazospazm ile riskli hastalarda akut koroner sendrom görülebilir
Sisplatin Karboplatin	++	Vazospazm, vasküler hasar
İnterferon Alfa	+	Koroner arter hastaları riskli
Bevasizumab	++	65 yaşın üstündeki hastalarda arteriyel trombotik olay insidansı %8,5
Vinka Alkaloidleri	+	Koroner vazospazm nedenli kardiyak olay riski %1

Tablo 2.4: Hipertansiyona neden olan kemoteröpotikler

Kemoterapötik ajan	Sıklığı
Sisplatin	++++
Bevasizumab	++++
Sunitinib	++++

Tablo 2.5: Hipotansiyona neden olan kemoteröpotikler

Kemoterapötik ajan	Sıklığı	Açıklama
Ritüksimab	++	İnfüzyon reaksiyonu
Alemtuzumab	+++	İnfüzyon reaksiyonu
İnterlökin 2	++++	Kapiller kaçış sendromu
İnterferon alfa	+++	Tedavi sonrası ilk saatlerde
Trans retinoik asit	++	Retinoik asit sendromu gelişirse

Tablo 2.6: Aritmiye neden olan kemoteröpotikler

Kemoterapötik ajan	Sıklığı	Açıklama
Paklitaksel	+	Bradikardiler, ventrikül taşikardisi
Talidomid	++	Bradikardiler
Arsenik triksit	++++	Uzun QT, Torsades de pointes
Ritüksimab	++	İnfüzyon sırasında görülebilir

+ < % 1

++ % 1-5

+++ % 6-10

++++ >%10

2.1.2. Taksanlar

Taxus brevifolia bitkisinden elde edilmiş olan taksan türevi kompleks diterpen esteridir. Tedaviye ilk giren taksan grubu ilaç paklitakseldir. Daha sonra da dosetaksel tedaviye girmiştir. Taksanlar tümör hücrelerinde tübülün sentezinin temel taşları olan oligomerik veya polimerik substratlara bağlanarak tübülün polimerizasyonunu (sentezi) uyarır. Vinka alkaloidleri ise taksanlardan farklı olarak polimerizasyonu inhibe eder. Taksanlar bu şekilde hücre içinde mikrotübül oluşumunu artırır. Ayrıca daha önceden oluşmuş mikrotübüllere de bağlanarak onları stabilize eder. Sonuçta tübülün-mikrotübül dengesini bozarak veya fonksiyonel olmayan mikrotübül sentezine neden olmak suretiyle sitotoksik etki yapar. Paklitaksel platin türevi bir başka kemoterapötik ilaçla kombine edilerek primer over ve metastatik over kanserlerinin tedavisinde ayrıca antrasiklin türevi ilaç içeren standart tedaviye direnç kazanmış metastatik meme kanseri tedavisinde de kullanılır. Tümörün histolojisine göre değişmek üzere paklitaksel 135-175mg/m² üç veya yirmi dört saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 21 günde bir uygulanır. Paklitaksel platin türevi ilaçlar dışında over kanserinde en yüksek teröpotik yanıt alınan ilaç grubudur. İlacın uygulaması sırasında allerjik şok ve diğer allerjik reaksiyonlara rastlanabilmektedir. Bu reaksiyonlar; hırıltılı solunum, nefes darlığı, yüzde kızarma, şişme ve hipotansiyondur. Bu reaksiyonun önlenmesi için önceden glukokortikoid ve H₂ reseptör blokleri ilaç kombinasyonu ile premedikasyon yapılması uygundur. Doz kısıtlayan en önemli yan etkisi myelotoksik etkidir. Bunu dışında alopesi, periferik nöropati, kardiyak ileti bozukluğu, kas ağrısı, bulantı ve kusma diğer yan etkiler arasında yer almaktadır. Nöropati ilacın kullanımı kesildiğinde geri dönebilmektedir. Fakat şikayetlerin kaybolması genellikle birkaç ay sürmektedir (1,3).

Başlıca kardiyak yan etkileri; sinüs bradikardisi, geçici atriyoventriküler iletim gecikmesi, birinci derece kalp bloğu ve ventrikül taşikardisidir. Hastalar genellikle asemptomatiktir (4,5). Amerikan Ulusal Onkoloji Enstitüsünün verilerine göre bu ilaç grubunun kardiyak yan etkilerinin riski düşük olup rutin kardiyak monitorizasyon önerilmemektedir (4). Paklitaksel alan 140 hastalık bir faz II çalışmasında asemptomatik bradikardi insidansı %29 olarak bulunmuştur. Atriyoventriküler ileti bloğu, ventrikül taşikardisi, kardiyak iskemi gibi ciddi kardiyak toksisite ise sadece %5 hastada gözlenmiştir (5). Doksorubisin ile kombine kullanımı ile kardiyolojik yan etkilerin görülme sıklığı artmaktadır. Tek başına kullanıldığında genellikle güvenli olduğu bildirilmektedir. Paklitaksel doksorubisinin eliminasyonunu geciktirir. Bu nedenle ilaca maruziyet süresi uzar

(6). Cleveland Kliniğinde jinekolojik kanseri olan hastaların kayıtlarının geriye dönük olarak incelemeye yapılan bir çalışmada major kardiyak risk faktörü olan 15 hasta paklitaksel ile tek başına tedavi edilmiş ve takibinde kardiyak yan etki izlenmemiştir (6). Yapılan başka bir büyük çalışmada kardiyak yan etki görülme insidansı %14 olup görülen kardiyak olayların %76'sı asemptomatik bradikardi olduğu bildirilmiştir (1). Bu nedenle iskemik kalp hastalığı dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri olan hastalarda bile paklitaksel göreceli olarak güvenilir kabul edilmiştir. Paklitaksele doksorubisin eklendiğinde kalp yetersizliği görülme riski oldukça artar. Bazı büyük çalışmalarda bu kombinasyon ile kalp yetersizliği gelişme insidansı %18-20 olarak saptanmıştır (7,8,9). Kalp yetersizliği gelişme riski daha çok kümülatif dozla ilişkilidir (10,11,12). Albumine bağlı paklitakselin de (Abraxane®) kardiyak yan etkileri albumine bağlı olmayan formuna benzerdir. Asemptomatik EKG değişiklikleri, sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi sıklıkla gözlenebilir (13). Bunun dışında göğüs ağrısı, supraventriküler taşikardi ve kardiyak arrestle de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (13).

Dosetaksel standart sitotoksik tedaviye dirençli, ilerlemiş meme kanseri tedavisinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan diğer bir taksan türevi kemoterapötiktir. Yan etkileri paklitaksele benzer, bunun dışında belirgin sıvı retansiyonu ve bacak ödemi de yapabildiğinden deksametazon ile birlikte kullanılması önerilmektedir (1,3). Kardiyak yan etkileri arasında; iletim bozuklukları, kardiyovasküler kollaps ve anjina bildirilmiştir. Paklitaksel gibi dosetakselin de antrasiklinlerin kardiyotoksik etkisini arttırdığı bilinmektedir (14,15,16). Yeni tanı evre III meme kanseri olan 50 bayan hasta üzerinde yapılan total doksorubisin dozunun $> 400\text{mg}/\text{m}^2$ olduğu bir çalışmada dosetaksel adriamisin kombinasyonunun kardiyotoksik yan etkileri arttırdığı, hastaların %8'inde atım oranında ortalama %20 düşme görüldüğü saptanmıştır (17,18). Antrasiklin ile tedavi sonrasında dosetaksel $100\text{mg}/\text{m}^2$ almış olan meme kanserli 24 bayan hasta incelenmiş, dosetaksel infüzyonu sırasında ventriküler ekstrasistol sayısı belirgin artmamıştır. Kalp hızı, kalp hızı değişkenliği ve ekstrasistoller 3-4 kür dosetaksel öncesi ve sonrası benzerdir (19,20). Kalbe toksik etkisinin olmaması, poliklinikten uygulama kolaylığı, lineer farmakokinetiği dosetakseli doksorubisin ve diğer antrasiklinlerle kombine kullanımı açısından çekici kılmaktadır (20,21).

2.1.3. Dokсорubisin ve paklitaksel kombinasyonları

Dokсорubisin ve paklitakselin her ikisi de meme kanseri açısından güçlü etkinliğe sahip olduğu için iki ajanın kombinasyonu çalışma açısından değerli bulunmuştur. Paklitaksel dokсорubisinin eliminasyonunu azalttığı için bu kombinasyon ile kardiyak yan etkiler ve kalp yetersizliği görülme riski artar. Yapılan bir çalışmada dokсорubisinden 30 dakika sonra paklitaksel alan hastalarda dokсорubisin+siklofosfamid alan hastalara göre atım oranında daha sık düşüş saptanmıştır. Kalp yetersizliği ise nadir görülmüş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Dosetaksel ise dokсорubisin metabolizmasını etkilemediği için kombinasyon tedavisinde kalp yetersizliğinde bir artış gözlenmez. Ayrıca taksanlarla epirubisin kombinasyonunda da benzer şekilde yan etki artışı izlenmemektedir (22). İtalya’da yapılan bir araştırmada daha önceden kemoterapi almamış olan standart dozda maksimum 8 kür dokсорubisin (60 mg/m^2) ile paklitaksel ($125\text{-}200 \text{ mg/m}^2$) alan metastatik meme kanserli 35 bayan hasta incelenmiştir. Tedaviye tam yanıt oranı %41 olup hastaların %18’inde geri dönüşümlü kalp yetersizliği gelişmiştir (23). Bu konuyla ilgili yapılan 10 çalışmanın sonuçları incelenmiş, paklitaksel karboplatin kombinasyonu alan 657 hastanın 31’inde (%4.7) tedavi başlangıcından ortalama 7 ay sonra kalp yetersizliği gelişmiştir (24). Kalp yetersizliği gelişme riski dokсорubisin ve paklitaksel alan veya monoterapi olarak dokсорubisin alan hastalarla benzer bulunmuştur. Toplam 380 mg/m^2 dozundan daha düşük düzeyde dokсорubisin alan hastalarda kalp yetersizliği gelişme yüzdesi <%5 iken 440 mg/m^2 dozundan daha yüksek düzeyde alanlarda %25’tir. Yirmi dokuz hastada tanı konulduktan sonra ortalama 17 ay (4-31 ay) kalp yetersizliği stabil seyretmiştir. Bu kombinasyon tedavisini alan hastalardan 380 mg/m^2 dozundan daha yüksek dozda dokсорubisin alan hastalarda sol ventrikül atım oranında ilerleyici olarak azalma saptanmıştır. Atım oranı <%50 olan 67 bayanın 25’inde ise dokсорubisin kesildikten sonra toparlama olmuştur (23,24). M. D. Anderson Hastanesi’nde daha önceden antrasiklin veya taksan tedavisi almamış ve normal kardiyak fonksiyonları olan 82 bayan hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara 6-7 kür 60 mg/m^2 bolus dokсорubisin, ardından da 1-3 saatlik infüzyon şeklinde 200 mg/m^2 paklitaksel verilmiştir. Tedaviye hastaların %3.8’inde tam yanıt olmak üzere %58’inde yanıt alınmıştır. Çalışmada ortalama sağkalım 31 aydır. Başlangıç ve toplam olmak üzere sırasıyla $60\text{-}182 \text{ mg/m}^2$, $200\text{-}300 \text{ mg/m}^2$, $310\text{-}360 \text{ mg/m}^2$ ve 420 mg/m^2 uygulamasından sonra hastalara çok sayıda kardiyak sintigrafi ve çeşitli görüntüleme yöntemleri yapılmıştır. Ortalama atım oranı değerleri dozlara göre sırasıyla %62, 58, 52 ve 32 bulunmuştur. On beş

hastada (%18) atım oranı %15 veya daha fazla oranda azalmıştır. Bu 15 hastanın 8'inde (%53) ise klinik kalp yetersizliği gelişmiştir. Toplam doz < 360mg/m² alan hastaların %5.4'ünde, 420 mg/m² alan hastaların ise %50'sinde klinik kalp yetersizliği izlenmiştir (p=0,002) (25). Belçika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada daha önceden antrasiklin almamış metastatik meme kanseri olan 275 bayan hastaya 60 mg/m² ardından da 3 saatlik 175 mg/m² paklitaksel infüzyonu ya da standart doksorubisin ve siklofosfomid alacak şekilde randomize edilmiştir. Tedaviler her üç haftada bir 6 kür için tekrar edilmiştir. Doksorubisin + paklitaksel grubunda %33 hastada atım oranı normalin altına düşmüş olup 3 hastada klinik kalp yetersizliği izlenmiştir. Doksorubisin+siklofosfamid grubunda ise %19 hastada atım oranı normalin altına inmiş ve sadece bir hastada klinik kalp yetersizliği kaydedilmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,62). Bolus doksorubisin ve 3 saatlik paklitaksel infüzyonunun anlamlı bir antitümör aktivitesi mevcuttur ama bunun yanı sıra ihmal edilemeyecek kardiyotoksik yan etkileri de mevcuttur. Doksorubisinin tek ajan olarak kullanılmasına göre paklitaksel ile kombinasyonu daha yüksek kardiyak toksisite riski taşır. Paklitaksel doksorubisin klirensini yaklaşık olarak %30 oranında azaltır. Bu nedenle kardiyolojik açıdan güvenli gibi görünen 6 kür doksorubisin 60 mg/m² ve takiben 3 saatlik paklitaksel 175 mg/m² infüzyonu ile tedaviye başlanıp sonrasında tek ajan olarak paklitaksel ile devam edilmesi uygun bir yaklaşım olarak bildirilmektedir. Bu tedavi rejimi uygulanacak olan hastalar iyi seçilmeli ve atım oranı değişiklikleri açısından takip edilmelidir (26,27).

2.1.4. Platin türevi kemoterapötikler

Platin türevi kemoterapötikler DNA çift zincirinde zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlanma yapar bu nedenle etki mekanizması bifonksiyonel alkilleyici ilaçların mekanizmasına benzer. Sadece sis izomeri sitotoksiktir. Hücre siklusuna özgü olmayan bir ilaçtır. Verildikten dört ay sonra bile özellikle böbrek dokusunda platin saptanabilir. Eliminasyon yarı ömrü 60 saat kadardır (1,3).

Geniş spektrumlu bir antineoplastik ilaçlardır. Alkilleyici ilaçlar, şeklinde 100mg/m² dozunda veya beş gün süreyle 20 mg/m²/gün dozundan uygulanır (3).

En ciddi yan etkileri doza bağımlı olarak tübüler nekroza neden olması ve glomerüler filtrasyonu bozmasıdır. Hasta önceden uygun şekilde hidrate edilerek, yeterli diürez sağlanarak bu etki önemli ölçüde önlenir. İlaç uygulanmaya başlandığı sırada ve uygulanmadan önce diürez saatte 150 ml'nin üzerinde tutulacak şekilde uygun IV hidrasyon

yapılmalı, yeterli diürez sağlanamazsa mannitol infüzyonu veya bir diüretik ilaçla diürez desteklenmelidir. Aminoglikozid ilaçlar ile birlikte kullanımı nefrotoksik etkiyi arttırabilir. Ayrıca ototoksik yan etkisi de görülebilir. Kemik iliğini baskılayıcı etkisi orta derecedir. En sık görülen yan etkisi bulantı kusmadır. Diğer yan etkiler arasında periferik nöropati, ateş, hemoliz, alerji ve anafilaksi yer almaktadır. Bunun dışında hipomagnezemi ve buna bağlı hipokalsemiye de neden olabilir. Bu nedenle tetani ve diğer hipokalsemi semptomları gözlenebilir. Hipomagnezemi IV magnezyum sülfat ile tedavi edildiği takdirde hipokalsemi de düzelir (3).

Sisplatin mutajenik, teratojenik ve olası kanserojenik bir ilaçtır. Karboplatin sisplatin kadar güçlü antineoplastik etkinliğe sahip olan fakat emetik etkisi, renal toksisitesi, ototoksisitesi ve nörotoksisitesi daha az bir sisplatin analogudur. Myelosüpresif etkisi ise sisplatinden daha fazladır. Özellikle trombositlerin düzeyini düşürür. Önerilen doz $360\text{mg}/\text{m}^2$ olup 28 günde bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Özellikle over kanserlerinde kombinasyon şeklinde tercih edilen bir kemoterapi ilacıdır. Bunların yanı sıra, bulantı, kusma ve nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite de görülebilen yan etkiler arasında olsa da bunlar sisplatine göre nispeten daha azdır. Nadir görülen yan etkiler arasında ise saç kaybı, deride kızarıklık, ağızda yara oluşumu ve soğuk algınlığı benzeri durum yer almaktadır (1,3).

Oksaplatin ve amifostin de diğer platin türevi kemoterapi ilaçları arasında yer almaktadır (3).

Sisplatin ile ilişkili olduğu bildirilen kardiyak yan etkiler arasında ciddi hipertansiyon, supraventriküler taşikardi, bradikardi, ST-T değişiklikleri, sol dal bloğu, koroner vazospazm ile ilişkili akut iskemik olaylar, miyokart infarktüsü ve iskemik kardiyomiyopati yer almaktadır. Bu yan etkilerin sisplatinin neden olduğu nefrotoksisiteye bağlı elektrolit bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (1,28, 29). Bu kardiyak yan etkilerin yanı sıra sisplatinin Raynaud fenomeni, hipertansiyon ve serebral iskemik olaylar gibi vasküler toksik etkileri de görülebilmektedir. Bu yan etkiler özellikle bleomisinle kombine edildiğinde uzun dönemde hastaların 1/3'ünde görülmektedir (1,30,31). Vasküler yan etkilerin en erken 10. haftada görüldüğü karotis intima media kalınlığı ölçümleri ile gösterilmiştir (32). Ortalama 10 yıllık takibi olan bir çalışmanın sonucunda platin bazlı kemoterapi alan hastalarda görülen kardiyak olay sıklığı %6.7 olarak hesaplanmıştır (33).

2.2. Koroner mikrovasküler dolaşım ve koroner akım rezervi

Uzun yıllar boyunca kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde epikardiyal koroner arterlerin tutulumu esas alınmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ise epikardiyal koroner arterlerin yanı sıra mikrovasküler dolaşımın da kardiyovasküler hastalıklarda önemli olduğunu, incelenmesi gerektiğini, yeni bir çalışma sahası olduğunu göstermiştir.

Koroner kan akımı toplam kalp debisinin %4-5'i kadar olup, istirahatte 250 ml/dak kan almaktadır. Bir başka deyişle kalp kasının her gramı 0.7-0.8 ml kan alır, ayrıca koroner dolaşımındaki arteriyel kanın 100 ml'sinden 7-9 ml O₂ alır. Bu miktar arteriyel kandaki O₂'nin yaklaşık %30'u olup bu oran gerektiğinde %70'e kadar çıkabilir. Ağır egzersiz durumlarında genç bir erişkinde kalp debisi 4-7 kat artabilir ve yine koroner kan akımı da 3-4 kat artabilir (34).

Fizyolojik ve farmakolojik uyarılara yanıt olarak miyokart kan akımının, bazal seviyeden maksimuma kadar arttırabilir. Bu durum ilk kez Gould tarafından tanımlanan koroner akım rezervi (KAR) ile değerlendirilebilmektedir (35).

Koroner mikrodolaşım miyokardiyumun beslenmesinde temel rol oynamaktadır. Koroner mikrodolaşım arteriyoller, kapiller ve ven veya venüllerden oluşur. Koroner mikrodolaşım kalp ve kalp damarlarını etkileyen durumlar dışında çeşitli sistemik hastalıklardan da etkilenmektedir. Koroner mikrodolaşımındaki işlevsel bozukluk ile ilişkili durumlar aşağıdaki Tablo 2.7'de belirtilmektedir (36).

Tablo 2.7: Koroner mikrovasküler dolaşımdaki işlevsel bozukluk ile ilişkili durumlar

1.	Metabolik ve otheregülatuar sistemlerdeki değişiklikler → endotel işlev bozukluğu
2.	Koroner mikrovasküler damarların çapı ve sayısındaki değişiklikler → yapısal bozukluklar

Çeşitli çalışmalarda koroner vasküler endotel işlev bozukluğu ile uzun dönem kardiyovasküler prognoz arasında ters yönlü güçlü bir ilişki gözlenmiştir (36,37). Yapılan çalışmalarda göğüs ağrısı olan ve normal veya normale yakın koroner arterleri olan hastaların %50'den fazlasında KAR'ın azaldığı bulunmuştur (38,39). Koroner mikrovasküler işlev bozukluğunun, göğüs ağrısı olan ve koroner anjiyografisi (KAG) normal veya normale yakın

olan hastaların en az %20'sinde miyokart iskemisine sebep olacak şiddette olduğu belirtilmektedir (40). Koroner angiyoğrafisi normal olan 73 kişinin incelendiği bir çalışmada, KAR'ın hipertansif hastalarda azaldığı ve KAR'daki azalma derecesiyle sol ventrikül hipertrofi boyutu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (41). Başka bir çalışmada, koroner arterleri normal olan hiperlipidemik hastalarda (özellikle ailesel hiperlipidemi grubunda) KAR düşük bulunmuştur (42).

Koroner akım rezervi, miyokardın artmış metabolik ihtiyacı nedeniyle dilate olan koroner dolaşımın kapasitesini yansıtır (43). Normal KAR değeri ≥ 2 olarak kabul edilmektedir (44). Ne yazık ki koroner mikrodolaşımı doğrudan görüntüleyebilecek teknik yoktur. Ayrıca bu damarlar koroner angiografide selektif değerlendirilebilmek için çok küçüktür. Bu yüzden koroner mikrodolaşımın değerlendirilmesi doğrudan bir görüntüleme işlemi yerine işlevsel durumu yansıtan KAR gibi yöntemlerle yapılır. Bu parametrelerin ölçümü koroner mikrovasküler işlevin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (45). Yapılan çalışmalarda KAR'daki azalmanın, ancak epikardiyal koroner arter darlığı % 50'yi aşınca başladığı belirtilmiştir (46). Azalmış KAR değerleri epikardiyal koroner arter daralması bulunmadığı durumlarda ise koroner mikrodolaşımın işlev bozukluğunu yansıtmaktadır (47).

Koroner akım rezervindeki değişiklikler makro veya mikrovasküler damarsal direnç değişiklikleri, kanın viskozitesindeki değişiklikler, endotel fonksiyon bozukluğu veya ateroskleroz nedeniyle olabilir (48). Aterosklerozun erken dönemlerinde koroner arterlerdeki direnç artışı nedeniyle KAR'da azalma meydana geldiği yapılan bazı çalışmalarda belirtilmiştir (49). Wang ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı bir çalışmada KAH için yüksek risk faktörleri olan, her hangi bir şikayeti olmayan hastalarda da azalmış KAR saptanmıştır (50).

Azalmış KAR başlıca iki seviyede işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Bunlar epikardiyal koroner arter darlığı ve koroner mikrovasküler işlev bozukluğudur. Koroner mikrovasküler işlev bozukluğu ile ilişkili olarak koroner akım rezervinin azalmasına neden olan durumlardan bazıları Tablo 2.8'de belirtilmiştir.

Koroner akım rezervi hem girişimsel hem de girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir. Girişimsel yöntem olarak koroner içi Doppler akım teli ve koroner termodilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır (51,52). Bu yöntemlerle hem istirahatte hem de hiperemik ajan verildikten sonra koroner darlığın distalinde akım paternleri değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemlerin dezavantajları en başta girişimsel bir yöntem olup nadiren de olsa çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılabilmesidir. Teknik donanım ve bilgi

gerektirmesi de bu tür işlemlerin diğer kısıtlılıkları arasındadır. Bu tür girişimsel işlemler yerine TTE ile rahatlıkla hesaplanan KAR daha basit, pratik, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda TTE’de ölçülen KAR değerleri kateter laboratuvarında ölçülen değerlerle uyumlu bulunmuştur (53,54). Yapılan başka bir çalışmada da TÖE ile proksimal SÖİA’dan ölçülen KAR ile invaziv Doppler akım teli ile yapılan KAR ölçümlerinin benzer olduğu saptanmıştır (55). Perkütan koroner girişim planlanan 40 hastalık bir çalışmada, Tc-99m sestamibi ile saptanan iskemi bulguları ile intrakoroner Doppler ile değerlendirilen KAR değerleri arasında yakın ilişki gözlenmiştir (56). Yine bir başka çalışmada ise $KAR < 2.0$ değerinin kardiyovasküler olaylar için Tl-201 SPECT’ten daha güçlü bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (57).

Tablo 2.8: Koroner akım rezervinin düşük olduğu diğer durumlar

1.	Diabetes mellitus (58)
2.	Sol ventrikül hipertrofisi (59) (Hipertansiyon, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati)
3.	Hiperlipidemi (60)
4.	Sigara
5.	Sendrom X (61)
6.	Polikistik over sendromu (62)
7.	Behçet hastalığı (63)
8.	Metabolik sendrom (64)
9.	Hipertrofik kardiyomiyopati (65)
10.	Dilate kardiyomiyopati (66)
11.	Menopoz (67)

KAR hesaplamaları ile ilgili bazı formüller Tablo 2.9’da verilmiştir.

Tablo 2.9: Koroner akım rezervi hesaplamaları

$\text{KAR} = \text{Maksimal (hiperemik) diyastolik koroner akım hızı} / \text{Bazal diyastolik koroner akım hızı}$
$\text{Mutlak KAR (mKAR)} = \text{Darlık olan arterde hiperemik akım hızı} / \text{darlık olan arterde bazal akım hızı}$
$\text{Göreceli KAR (gKAR)} = \text{Darlık olan arterdeki hiperemik akım hızı} / \text{hastanın darlık olmayan normal koroner arterindeki hiperemik akım hızı}$

KAR hesaplamada genel olarak iki farklı vazodilatör ajan kullanılmaktadır. Bu ajanlar adenozin ve dipiridamol'dür. Dipiridamol, adenozinin vasküler endotel ve eritrositlere geri alınımını inhibe eden bir pyrimidopyrimidine bileşiğidir. Etkisini de bu yolla göstermektedir (68,69). Bu iki vazodilatör ajanın özellikleri Tablo 2.10'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 2.10: Koroner akım rezervi hesaplanmasında kullanılan adenozin ve dipiridamolün özellikleri

	Adenozin	Dipiridamol
Doz	140 µg/kg/dk	0.56-0.84 mg/kg
Etki başlangıcı	30 sn	30 dk
En uzun etkin süre	30-55 sn	6-16 dk
Avantajları	Kısa etki Yan etkiler de kısa sürelidir	Daha uzun etki KAR ve duvar hareket bozukluğu aynı zamanda değerlendirilebilir
Yan etkiler	Hiperventilasyon Nadir bradikardi, AV blok Hipotansiyon Yüz kızarıklığı Baş ağrısı	Hiperventilasyon Hipotansiyon Yüz kızarıklığı Baş ağrısı

KAR'nin değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan yöntemler pozitron emisyon tomografisi (PET), transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözofageal ekokardiyografi (TÖE)'dir. Bu yöntemler arasında PET pahalı olması, bilgi ve tecrübe gerektirmesi, kolay ulaşılamaması, kontrast ve radyasyona maruz bırakması, TÖE ise yarı girişimsel olması, kolay ulaşılamaması gibi çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. Bu yüzden bu yöntemlerin klinik kullanımları sınırlıdır. İntrakoronar Doppler yönteminin de pahalı olması, kontrast ve radyasyon maruziyeti gerektirmesi ve girişimsel bir yöntem olması KAR ölçümünde TTE'yi cazip kılmaktadır.

TTE kullanılarak yapılan KAR ölçümü basit, kolay ulaşılabilen, girişimsel olmayan, tekrarlanabilir, ucuz, kontrast ve radyasyon maruziyeti gerektirmeyen bir yöntemdir. TTE ile KAR ölçümü bazı çalışmalarda %100 başarılı olmuştur (70,71). Transtorasik görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile SÖİA'e göre daha zor olmakla birlikte sağ koroner arter (SgKA) ve sirkümfleks koroner arterden kan akım görüntüleri alınabilir hale gelmiştir (72). TTE'de koroner akım ölçümünün uygulanabilirliği çeşitli çalışmalara göre değişmekle birlikte yaklaşık SÖİA için %80-98, SgKA için %50-87, sirkümfleks arter için ise %43-72 oranlarındadır (73).

Yapılan bir çalışmada; düşük KAR'ın normal koronerleri veya minimal KAH'ı olan hastalarda ortalama 6,5 yıllık prognozun bağımsız öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir (40). Düşük KAR daha yüksek KAR ile karşılaştırıldığında, düşük KAR'ı olan hastalarda 3 kat daha fazla kardiyovasküler olay (%5 karşı %18 p=0,019) oranı saptanmıştır. Yine yapılan benzer bir çalışmada ise normal KAG'ı ve göğüs ağrısı olan hastaların ortalama 8,5 yıllık takibinde düşük KAR'ı olanlarda 3 kat daha fazla (%20 karşı %7; p=0,016) ölüm olduğu saptanmıştır (74,75). Bu nedenle hemodinamik olarak önemli epikardiyal hastalık olmasa bile, miyokardiyal mikrodolaşımdaki işlev bozukluğunun klinik sonuçların güçlü bir öngördürücüsü olduğu düşünülmektedir.

Normal popülasyona göre aort darlığı olan hastalarda da KAR değerlerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bunun nedenleri arasında da en çok sol ventrikül hipertrofisi üzerinde durulmuştur (76,77,78). Aort darlığındaki KAR azalmasının sol ventrikül hipertrofisinden çok aort kapak alanı, hemodinamik yük ve diastolik perfüzyonla ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (79,80). KAR'daki azalmanın geri dönüşebilir olduğu çeşitli çalışmalar sonunda saptanmıştır. Tedavi sonrasında KAR'da düzelmeye sonuçlanan bazı durumlar ve tedavileri aşağıda sırayla belirtilmektedir (Tablo 2.11).

Tablo 2.11: Tedavi ile koroner akım rezervinde düzelme sağlanan bazı klinik durumlar ve tedavileri

Aort darlığı → aort kapak replasmanı (sol ventrikül hipertrofinin gerilemesi) (81)
Hipertansiyon → antihipertansif tedavi (82,83)
Hiperlipidemi → statin tedavisi (84)

Epikardiyal stenozun fizyolojik önemini değerlendirmede günümüzde sıklıkla fraksiyonel akım rezervi kullanılmaktadır. KAR da buna alternatif bir yöntem olup bu konuyla ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Anjiyografik olarak sınırdan darlığı olan hastalarda revaskülarizasyon ihtiyacının gerekli olup olmadığının belirlenmesinde ve tekrar hedef damar revaskülarizasyon ihtiyacının saptanmasında KAR'ın kullanılabilirliğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunun yanı sıra KAR perkütan koroner girişim yapılan hastaların prognozunu belirlemede ve geçirilebilecek kardiyovasküler olayları öngörmeye de kullanılabilmektedir (85). Perkütan koroner girişim sonrası kardiyak enzimlerin yüksek seyretmesinin, KAR düşüklüğü ile ilişkili olduğu saptanmıştır (86). KAR normal koroner arterlerin yanı sıra internal mammaryan arter ve safen bypass greftlerinin açık olup olmadığının değerlendirilmesinde de kullanılmıştır (87,88). Yapılan bir başka çalışmada ise akut miyokart infarktüsü (AMI) geçirmiş ve reperfüzyon sağlanmış hastalarda sol ventrikül işlevlerindeki iyileşmeyi göstermede KAR'ın bir belirteç olarak kullanılabilirliğini belirtmiştir (89). Bunun dışında da bozulmuş KAR'ın kardiyak sendrom X (90), hipertrofik kardiyomiopati (91), idiyopatik dilate kardiyomiopati (92) hastalarda mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

Bütün işlemler gibi KAR'ın da bazı kısıtlılıkları vardır. KAR ölçümü kan basıncı, kalp hızı, ön yük artışı, hiperviskozite gibi birçok parametreden etkilenmektedir. Ayrıca sadece KAR ile epikardiyal stenoz ve mikrovasküler hastalık ayırımı yapılamamaktadır (93). Epikardiyal stenoz tanısında KAR sınır değeri düştükçe duyarlılığın artıp, özgüllüğün azaldığı görülmüştür. KAR ile birlikte ventrikül hareketleri de değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllüğün arttığı düşünülmektedir. Ventrikül duvar hareketlerinin değerlendirilmesine ek olarak KAR ölçüldüğünde duyarlılık % 90 ± 3, özgüllük % 86 ± 12 olarak saptanmıştır (73).

2.3. Strain ve strain rate görüntüleme

Miyokardın mekanik işlevini değerlendirirken hareket ve deformasyon ayrımını yapmak önemlidir. Hız ve yer değiştirme; hareket parametreleri, strain ve strain rate deformasyon parametreleridir. Hareket genel anlamda bir cismin zaman içerisinde yer değiştirmesidir. Hareket eden bir cismin deforme olmadığı sürece her bir noktasının hareket hızı aynıdır. Bu durumda cismin sadece yer değiştirme hızı ve mesafesi olduğu, şekil değiştirmedeği söylenebilir. Hareket hızı birim zamanda katedilen mesafe olup miyokart dokuları için cm/sn olarak ifade edilir. Normal kasılan bir sol ventrikülün uzun ekseninde boyunca en yüksek doku hızları bazal segmentlerde kaydedilip 15-20 cm/sn dolayındadır. Bazal segmentlerden apekse doğru hareket hızları azalır ve apeks göreceli olarak sabittir (94). Benzer şekilde bazalden apekse doğru kalp kası segmentleri de gittikçe daha az yer değiştirmektedir.

Sol ventrikül duvar hareketlerinin komşu segmentlerde farklı hızlarda ve miktarlarda oluşu sol ventrikülün kasılıp gevşerken deforme olduğunu göstermektedir. Hareket ve deformasyon birbiriyle ilişkili ancak bir o kadar da farklı kavramlardır (95).

Strain sözcüğü gerilme anlamında olup bir fizik terimi olarak ise elastik bir cisime uygulanan bir yük sonucunda cismin orijinal boyutunda meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir. Aşağıda belirtilen formül ile hesaplanır ve yüzde (%) olarak ifade edilir (96). Strain miyokardiyal kontraksiyon ve gevşeme süresince olan uzunluk veya kalınlık değişiminin yüzdesidir.

$$\text{Strain}(\epsilon) = (L1-L0) / L0$$

L0: başlangıç uzunluk

L1: deformasyondan sonraki uzunluk

Strain rate (SR) ise deformasyon hızıdır ve cm/sn/cm (saniye⁻¹) olarak ifade edilir. Strain rate iki noktadaki hızların farkının bu noktaların birbirine olan mesafesine oranıdır (97-100). Normal kalp kasında siklus boyunca üç düzlemde deformasyon olur. Uzun ekseninde; sistolde kısalma, diyastolde uzama, transvers ekseninde (radial); sistolde kalınlaşma, diyastolde incelmeye olurken sirküferansiyel ekseninde; sistolde kısalma, diyastolde uzama kaydedilir (101). Pozitif strain ve strain rate değerleri uzama ve kalınlaşmayı, negatif strain ve strain rate değerleri ise kısalma ve incelmeyi ifade eder.

Doku deformasyonunu yansıttığı için strain ve strain rate'in miyokart kontraksiyonunu hareket parametrelerinden (hız ve yer değiştirme) daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Hız ve yer değiştirme; itme, çekmeden ve translasyonel hareketlerden etkilenir. Örneğin sol ventrikül segmenter hareket bozukluğu olduğu durumlarda kasılmayan segmentlerin hız ve yer değiştirme ölçümleri komşu normal segmentlerin çekme etkisinden veya kalbin göğüs kafesi içindeki pasif dönme ve kayma hareketinden etkilenir (102). Oysa strain ve strain rate ölçümleri bunlardan etkilenmez. Ancak diğer taraftan doku Doppler yöntemlerinin hepsi (hız / yerdeğiştirme / strain / strain rate) açı etkisine maruz kalır. Yani sadece duvar hareketinin yönü ile ultrason hüzmesi birbirine paralel ise doğru ölçümler yapmak mümkün olur. Bu iki vektör arasındaki açı 30° 'yi geçtiği takdirde doğru değerlendirme yapmak mümkün olmaz. Dolayısıyla miyokardın sadece belirli bölgeleri doku Doppler temelli yöntemlerle incelenebilir. Bu kısıtlılığı aşmak için Doppler açısından bağımsız çalışan, doğrudan iki boyutlu görüntü üzerindeki beneklerin takibi esasına dayanan yeni analiz programları geliştirilmiştir. Velocity Vector Imaging (VVI)'de benek takibi esasına dayanan bu yeni tekniklerden biridir.

2.3.1. Benek takibi yöntemi (VVI)

Benek takibi yöntemi iki boyutlu görüntülerde miyokardiyal hareketin ve deformasyonun değişik düzlemlerde değerlendirilmesine imkan verir (101). Bu yöntemle, ultrason ışınının geliş yönünde değil iki boyutta duvar hareket yönü boyunca doku takip edildiği için, açıdan bağımsız gerçek segmenter hız ve deformasyon hesaplanabilmektedir. Ayrıca uygulama otomatik segmentasyon olanağı sağlayarak elle tesbit edilen ilgi alanlarına göre sonuçların daha tekrarlanabilir olmasını sağlar (103). Doku Doppler'e göre daha düşük frame hızlarında çalışır (optimal 50-70 f/sn). Bu nedenle yöntemin zamansal çözünürlüğü sınırlıdır. Bu durum özellikle ani gelişen izovolümik fazlar ve diyastolün erken ve geç doluş fazlarında zirve strain rate değerlerinin olduğundan daha düşük ölçülmesine neden olurken sistolik hız ve strain daha az etkilenir. Benek takibinin sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerinin değerlendirmesi için alternatif güvenilir bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (104).

2.3.2. Klinik kullanım alanları

Strain ve strain rate yöntemleri konvansiyonel 2 boyutlu ekokardiyografiye hareket, senkroni, hipokinezinin varlığı, ciddiyeti, ve yaygınlığı hakkında ek bilgi sağlar. Strain ve strain rate bölgesel fonksiyon bozukluğunu görüntüleme ile ilgili olduğu için başlıca kullanım alanı iskemik kalp hastalığıdır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin yönlendirilmesinde araştırma konusu olmaya devam etmekte ve kardiyomiyopatiler gibi miyokart hastalıklarında fonksiyonel heterojenitenin belirlenmesinde ek bilgi sağlamaktadır. Ayrıca pek çok çalışmada subklinik miyokart hasarının gösterilmesinde kullanılmış ve normal atım oranlı sistolik işlev bozukluğu tanımının ortaya çıkmasını sağlamıştır (105). Strain ve strain rate görüntülemenin klinik kullanım alanları Tablo 2.12’de özetlenmektedir.

Tablo 2.12: Strain ve strain rate görüntülemenin klinik kullanım alanları

1. Miyokart iskemisinin saptanması
2. Miyokart canlılığının değerlendirilmesi
3. Kardiyomiyopatinin değerlendirilmesi
4. Senkronizasyon bozukluğunun değerlendirilmesi
5. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi
6. Atriyal deformasyonun değerlendirilmesi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Jinekolojik Onkoloji Bölümü'nde endometriyum ve over kanseri nedeniyle paklitaksel ve karboplatin kemoterapi kombinasyonu verilmesi planlanan 40 hasta Haziran 2008-Ocak 2010 tarihleri arasında çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KA08/152 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri:

“Klinik veya anjiyografik olarak tanı konmuş KAH olmayan, jinekolojik malignite nedeniyle paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu alan hastalar” çalışmaya alındı. Kemoterapi kombinasyonu yaklaşık 21-30 günde bir verilmekte olup toplam 6 kür şeklinde verilmiştir. Verilen dozlar sabit olup aşağıda belirtildiği gibidir.

Paklitaksel: 175 mg/m²

Karboplatin: Toplam doz: hedef AUC-5 mg/ml/dakika (Area under curve) x (Glomerülasyon filtrasyon hızı +25)

AUC hesaplanmasında kullanılan parametreler

Yaş

Cinsiyet

Boy

Kilo

Kreatin değeri

Önceden kemoterapi almış olması

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. KAH
2. Orta veya ciddi derecede kapak darlığı ve yetersizliği
3. Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu
4. Hipertrofik kardiyomiyopati

5. Diabetes mellitus (DM)
6. Sepsis
7. Kronik tıkaıcı akciğer hastalığı
8. Kontrolsüz hipertansiyon (işlem öncesi kan basıncı > 140/90 mmHg)
9. Ekokardiyografi görüntüsü yetersiz olan, SÖİA akımı bazal durumda net olarak izlenemeyen hastalar

3.3. Çalışmaya dahil edilen hastalara sırasıyla uygulanan işlemler

1. Yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı gibi temel klinik özellikleri kayıt edildi.
2. KAH risk faktörleri sorgulandı:
 - Hipertansiyon
 - Diabetes mellitus
 - Hiperlipidemi
 - Ailede KAH öyküsü
 - Sigara içiciliği
 - Menopoz
3. KAH öyküsü detaylı şekilde sorgulandı ve KAH klinik olarak aşağıdakilerden herhangi birinin saptanması halinde var kabul edildi:
 - Tipik anjina
 - EKG’de miyokart iskemisi ile uyumlu olabilecek ST segment veya T dalga değişiklikleri, patolojik Q dalgası, sol dal bloğu
 - Ekokardiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu
 - Girişimsel olmayan yöntemler (efor testi veya miyokart perfüzyon sintigrafisi gibi) ile perfüzyon bozukluğu saptanması
 - Miyokart infarktüsü öyküsü
 - KAG’da tanımlanmış epikardiyal koroner arter darlığı (\geq %30)
 - Revaskularizasyon öyküsü (by-pass ameliyatı, perkütan koroner girişim)
4. Kullanılan ilaçlar kayıt edildi.
5. Hastaların sistemik fizik muayeneleri yapılarak kayıt edildi.

6. Açlık venöz kan örnekleri alınarak biyokimyasal parametreleri (tam kan sayımı, lipid düzeyleri, böbrek işlev testleri, C-reaktif protein (CRP), karaciğer işlev testleri) çalışıldı.
7. On iki kanallı EKG çekildi.
8. Hastaların kardiyolojik sorgulamaları, fizik muayeneleri ve on iki kanallı EKG'leri altı ay içinde üç haftada bir tekrar edildi.
9. Hastalar tedavi öncesi ve altıncı ay sonunda iki boyutlu ekokardiyografi, koroner akım rezervi ve strain analizi ile değerlendirildi.
10. Çalışma süresi boyunca hastalar kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığının klinik belirtileri açısından yakından takip edildi. Kemoterapi sonrası gelişen kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

Kardiyotoksik kalp yetersizliği; kemoterapi sonrasında atım oranının %50'nin altında olması ve atım oranının önceki değerinden en az %10 oranında düşmesi olarak tanımlandı.

Koroner arter hastalığı ise; yukarıda tanımlandığı gibidir.

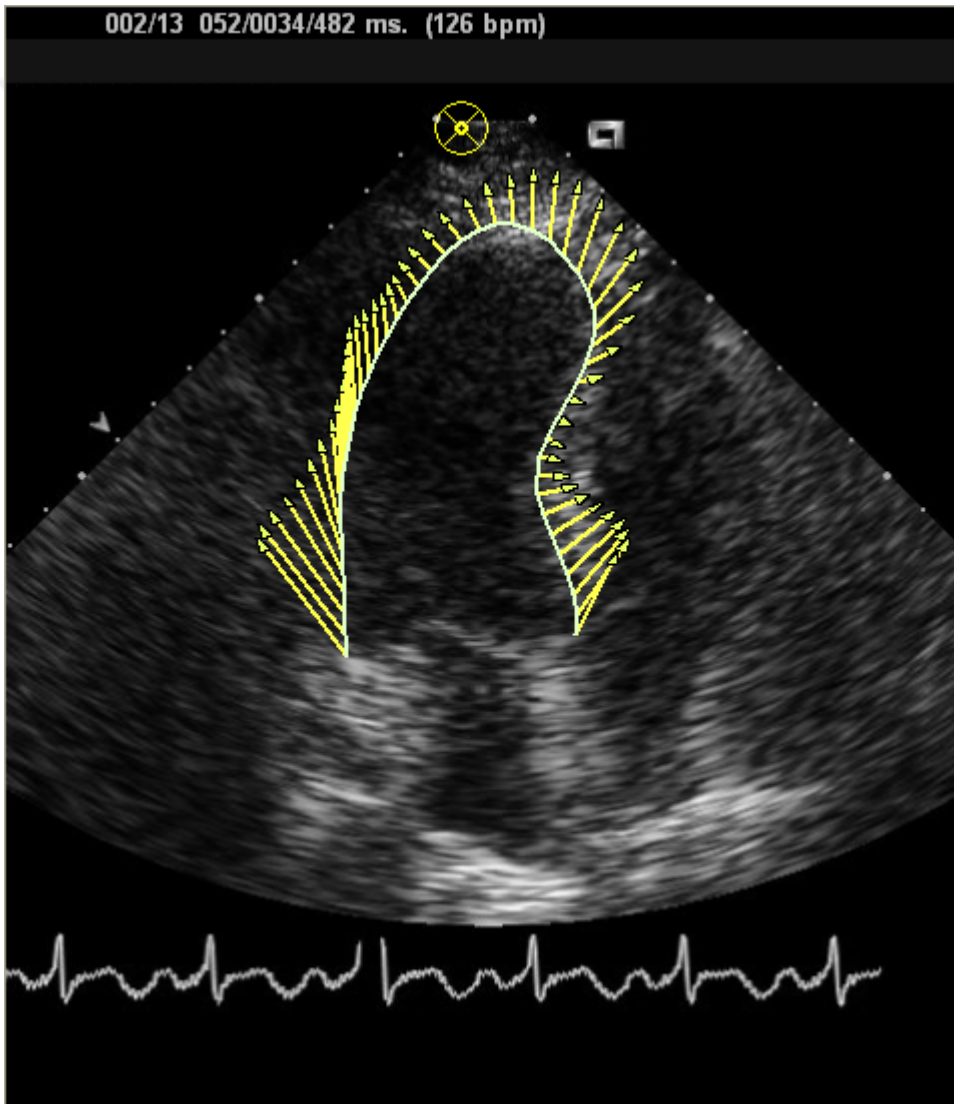
3.4. Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan her hastanın kemoterapi öncesi ekokardiyografisi yapılarak mekanik miyokart işlevleri ve mikrovasküler işlevler incelendi. Bunun için rutin iki boyutlu ekokardiyografi, spektral Doppler, renkli Doppler, kesikli dalga doku Doppler, iki boyutlu strain, strain rate incelemeleri yapıldı ve koroner akım rezervleri değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme en az 15 dakika dinlenme sonrasında, sol lateral pozisyonda (2-boyutlu, M-mod, renkli Doppler ekokardiyografi) Acuson Sequoia C256 (Mountain View, CA, USA) cihazı ve 3V2 transtorasik prob kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden yapıldı. Her katılımcıya Amerikan ve Avrupa Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (AEC) kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyularak ekokardiyografi yapıldı (104). Atım oranı modifiye Simpson kuralına göre hesaplandı. Devereux formülü kullanılarak sol ventrikül kitlesi hesaplandı. Sol ventrikül kitlesinin kadınlarda $\geq 110 \text{ g/m}^2$ olması sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlandı. Ekokardiyografi incelemesi VHS video kasetlere kayıt edildi.

Doku Doppler ölçümleri mitral anulusun septal ve lateral kenarlarından alındı ve ortalamaları hesaplandı. Otuz hastada bu incelemelere ek olarak benek takibi yöntemiyle

strain, strain rate ölçümleri yapıldı. Analizlerde Siemens Syngo US Workplace Velocity Vector Imaging (VVI) yazılım programı kullanıldı (Şekil 3.1). Ölçümler apikal 4 boşluk görüntülerden elde edildi. Öncelikle sol ventrikül endokardının sınırları çizildi ve yazılım (analiz) programı vasıtasıyla septal ve lateral duvarların bazal, mid ve apikal segmentlerine ait strain, strain rate değerleri ve bunların ortalaması hesaplandı.

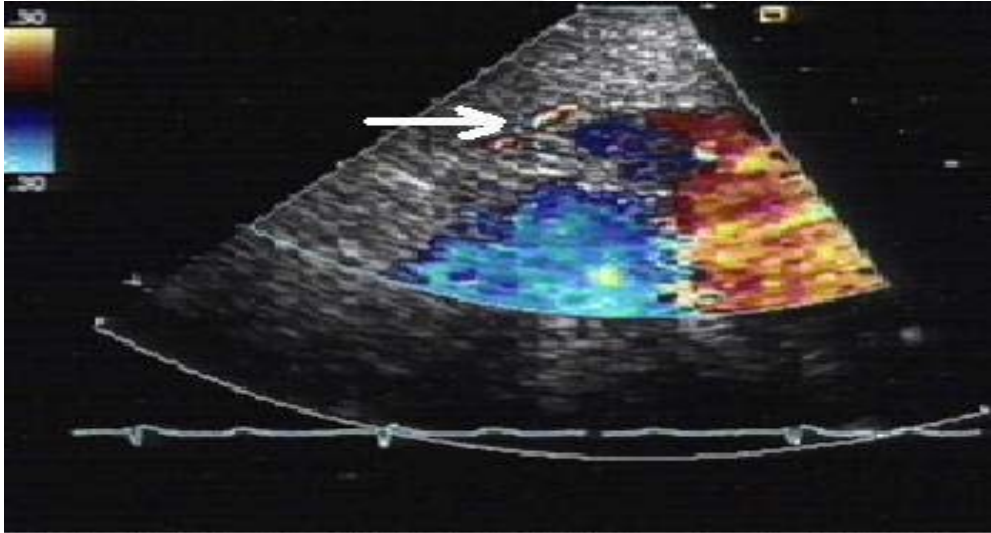
6 kür kemoterapi sonrası hastaların ekokardiyografi tetkikleri, koroner akım rezervi ve strain, strain rate ölçümleri tekrarlandı. Bu değerler kemoterapi almadan önceki değerlerle kıyaslandı.



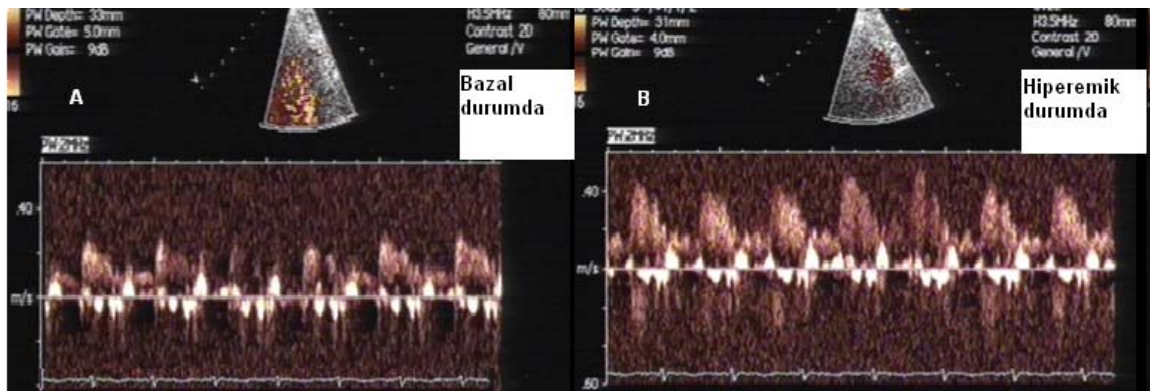
Şekil 3.1: Benek takibi yöntemiyle endokardın sınırlarının çizilmesinden sonra doku hareketlerinin takibi

3.5. Koroner akım rezervinin değerlendirilmesi

Modifiye iki boşluk görüntüsü kullanılarak interventriküler sulkusa optimum açı ile düşüldü ve SÖİA'nın orta veya distal kısmından bazal durumda ve dipiridamol infüzyonu (0,56 mg/kg dozunda 4 dakika süre ile) sonrasında tipik bifazik koroner akım örneği (büyük diyastolik ve küçük sistolik akım) elde edildi (Şekil 3.2-3.3). Ölçülen en yüksek 3 akımın ortalaması alındı. Hiperemik durumda elde edilen en yüksek diyastolik akımın bazal durumdaki en yüksek diyastolik akıma oranı KAR olarak hesaplandı. Daha önceki literatür verilerine göre TTE'e ile KAR'm 2,0'nin altında olması patolojik kabul edildiğinden (106,107) çalışma grubumuz KAR değeri 2'nin altında ve 2 ya da üzerinde olmak üzere ikiye ayrılarak KAR ile ilişkili olabilecek faktörler inceledi.



Şekil 3.2: Diyastolik koroner akımın renkli Doppler ekokardiyografi görüntüsü (ok ile işaretli bölge)



Şekil 3.3: Bazal (A) ve hiperemik (B) durumda sol ön inen arter distalinden elde edilen koroner akımları

3.6. İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler için, SPSS 11,5 for Windows (Statistical Program for the Social Services Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnow testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler öncesi ve sonrası Paired Sample T test ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uygun olmayan verilerde iki bağımlı grubu karşılaştırmak için parametrik olmayan testlerden Wilcoxon, bağımlı olmayan iki grubu karşılaştırmak için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli olmayan değişkenler ise Ki-Kare testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın ortalama yaşı $53,8 \pm 10,9$ ve vücut yüzey alanı ise $1,75 \pm 0,17$ idi. Hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri arasında fark yoktu. Çalışmaya alınan jinekolojik malignite hastalarının 32 (%80) tanesi over kanseri, 2 (%5) tanesi endometriyum kanseri, 2 (%5) tanesi serviks kanseri ve 4 (%10) tanesi de diğer maligniteler nedeniyle paklitaksel karboplatin kombinasyon tedavisi almıştı.

Hastaların genel klinik, demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 4.1 ve 4.2’de özetlenmektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların kemoterapi almadan ve altı kür kemoterapi aldıktan sonra detaylı öyküleri, fizik muayeneleri, iki boyutlu ekokardiyografileri, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül mekanik fonksiyonları ve mikrovasküler işlevleri değerlendirildi. Çalışma süresince hastalar koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği açısından düzenli olarak izlendi. Hastaların üç haftada bir şikayetleri sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı ve elektrokardiyografileri çekildi. Hiçbir hastada koroner arter hastalığı düşündürülecek yakınma ya da elektrokardiyografi değişikliği saptanmadı. Ayrıca hiçbir hastaya herhangi bir nedenden dolayı stres testi veya koroner anjiyografi yapılma gereksinimi olmadı. Aterosklerozu erken dönemlerinde tesbit edebilen KAR değerlendirildi.

Bunun yanı sıra takiplerde hiçbir hastada kalp yetersizliğini düşündürülecek semptom veya fizik muayene bulgusu gözlenmedi. Hastaların efor kapasitelerinde bir değişiklik olmadı. Altı aylık takipte hastaların kan basıncı ve diğer vital bulgularında anlamlı değişiklik saptanmadı. Takipte hiçbir hastada yeni hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı gelişmedi. Üç haftada bir her kür öncesinde çekilen elektrokardiyografilerde herhangi bir ritm bozukluğu gözlenmedi. Çalışma süresince hiç mortalite olmadı. Hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası iki boyutlu ekokardiyografi ve Doppler verileri Tablo 4.3’de verilmiştir.

İki boyutlu ekokardiyografi ölçüleri incelendiğinde sadece sağ ventrikül genişliğinde hafif bir artış izlendi. Doppler bulgularından ise Mitral E dalgası ve izovolumetrik relaksasyon zamanı değerlerinde anlamlı değişiklik saptandı. Diğer iki boyutlu ekokardiyografi ve Doppler parametrelerinde kemoterapi sonrası değişiklik saptanmadı. Mitral E dalgası’nın kemoterapi rejimi sonrasında $87,70 \pm 25,18$ ’den $78,20 \pm 15,95$ ’e düştüğü ($p=0,03$) izovolumetrik gevşeme zamanının ise $95,55 \pm 15,41$ ’den $105,05 \pm 14,69$ ’a uzadığı tespit edildi ($p=0,04$).

Tablo 4.1: Klinik ve demografik veriler

Demografik veriler	Ortalama (Aralık)
Yaş (yıl)	53,8 ± 10,9 (28 - 73)
Boy (cm)	1,59 ± 0,05 (1,50 - 1,72)
Kilo (kg)	72,8 ± 15,2 (40 - 110)
Vücut yüzey alanı	1,75 ± 0,17 (1,30 - 2,10)
Menopoz süresi (yıl)	11,6 ± 7,8 (1 - 30)

Koroner arter hastalığı risk faktörleri	Sayı (yüzde)
Hipertansiyon	13 (32,5)
Diabetes Mellitus	0 (0)
Sigara	4 (10)
Hiperlipidemi	8 (20)
Ailede KAH	10 (25)
Menopoz	22 (55)

İlaçlar	Sayı (yüzde)
Beta bloker	3 (7,5)
ADE inhibitörü	5 (12,5)
Anjiotensin reseptör blokeri	4 (10)
Kalsiyum kanal blokeri	1 (2,5)
Alfa bloker	0 (0)
Asetilsalisilik asit	4 (10)
Statin	2 (5)

ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim.

Hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonları iki boyutlu ekokardiyografi ile diyastol, sistol sonu hacimleri, atım hacmi, atım oranı ve Doppler ile atım hacminin bir göstergesi olarak sol ventrikül çıkım yolu hız zaman integrali (SIVÇY HZİ) ölçülerek değerlendirildi. Kemoterapi öncesi ve sonrası veriler kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Tablo 4.2: Hastaların bazal biyokimyasal verileri

	Ortalama	Aralık
AKŞ (mg/dl)	95,2 ± 10,7	75 – 110
BUN (mg/dl)	10,9 ± 3,5	5 – 19
Kreatinin (mg/dl)	0,6 ± 0,1	0,3 - 1,0
Sodyum (mEq/L)	139,9 ± 2,7	135 – 146
Potasyum (mEq/L)	3,9 ± 0,5	3,0 - 5,1
Ürik asit (mg/dl)	4,8 ± 0,7	3,7 - 5,6
Albumin (g/dl)	3,6 ± 0,6	2,4 - 5,1
AST (U/L)	27,6 ± 11,1	10 – 62
ALT (U/L)	20,7 ± 12,0	10 – 74
Total Billirubin (mg/dl)	0,3 ± 0,1	0,2 - 0,4
Direk Billirubin (mg/dl)	0,06 ± 0,02	0,05 - 0,09
Total Kolesterol (mg/dl)	199,3 ± 37,7	139 – 284
HDL Kolesterol (mg/dl)	46,1 ± 17,2	21 – 71
LDL Kolesterol (mg/dl)	110,2 ± 35,7	49 – 167
Trigliserit (mg/dl)	128,5 ± 63,6	60 – 289
CRP (mg/L)	4,3 ± 3,2	1,9 - 12,5
Hemoglobin (g/dl)	11,8 ± 1,5	9 - 15,4
Lökosit (bin/uL)	7,5 ± 1,8	5 – 12
Trombosit (bin/uL)	349,9 ± 127,1	125 – 645

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre nitrojeni, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C reaktif protein.

Diyastolik işlevler açısından hastaların mitral E dalgası, A dalgası, E/A oranı incelendi. Ayrıca kesintili dalga doku Doppler tekniği ile ortalama mitral anulus erken diyastolik hızı (E') ve E/E' oranı hesaplandı. Ortalama E' değeri kemoterapi öncesi $16,31 \pm 3,65$ cm/sn iken kemoterapi sonrasında $14,77 \pm 3,14$ cm/sn 'e düştü ($p=0,001$). E/E' oranında ise anlamlı değişiklik saptanmadı. (Kemoterapi öncesi: $5,56 \pm 1,71$ iken kemoterapi sonrası $5,49 \pm 1,47$, $p=0,7$).

KAR'ın değerlendirilmesi sırasında elde edilen ölçümler Tablo 4.4 ve 4.5'te verilmiştir. Kemoterapi öncesi ve sonrası bu verilerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Şekil 4.1’de çalışmamız sırasında KAR değerlendirilmesi yapılan bir hasta örneği gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Kemoterapi öncesi ve sonrası hastaların iki boyutlu ekokardiyografi ve Doppler ölçümleri

	KT öncesi	KT sonrası	P değeri
Aort kökü (cm)	2,89 ± 0,31	2,88 ± 0,26	0,79
Sol atriyum (cm)	3,49 ± 0,38	3,39 ± 0,27	0,4
Sol ventrikül sistol (cm)	2,90 ± 0,40	2,87 ± 0,26	0,57
Sol ventrikül diyastol (cm)	4,50 ± 0,43	4,40 ± 0,32	0,42
Sağ atriyum (cm)	3,20 ± 0,30	3,16 ± 0,32	0,54
Septum (cm)	1,08 ± 0,10	1,11 ± 0,09	0,07
Arka duvar (cm)	1,06 ± 0,11	1,11 ± 0,10	0,06
Sağ ventrikül (cm)	2,69 ± 0,30	2,84 ± 0,30	0,01
Fraksiyonel Kısalma	36,90 ± 2,89	34,73 ± 3,53	0,05
Pulmoner akım hızı (cm/sn)	84,31 ± 12,22	82,92 ± 14,08	0,57
Trisküspit E (cm/sn)	58,03 ± 9,87	55,33 ± 8,64	0,06
Triküspit A (cm/sn)	59,73 ± 11,93	57,80 ± 10,93	0,4
Aort akım hızı (cm/sn)	148,98 ± 26,97	148,90 ± 20,02	0,98
Mitral E (cm/sn)	87,70 ± 25,18	78,20 ± 15,95	0,03
Mitral A (cm/sn)	89,60 ± 20,99	88,18 ± 19,04	0,62
MDZ (msn)	202,0 ± 47,17	215,87 ± 30,86	0,24
IVGZ (msn)	95,55 ± 15,41	105,05 ± 14,69	0,04
DSH (ml)	89,6 ± 18,6	89,2 ± 13,9	0,8
SSH (ml)	37,1 ± 7,4	38,3 ± 5,7	0,3
Atım hacmi (ml)	51,8 ± 10,9	51,0 ± 8,7	0,6
Atım oranı (%)	58,7 ± 5,0	57,1 ± 2,2	0,07
SIVÇY çapı (cm)	2,02 ± 0,14	2,06 ± 0,16	0,1
SIVÇY HZİ	0,245 ± 0,04	0,242 ± 0,05	0,7
Miyokart kitlesi (gr/m ²)	84,9 ± 15,6	85,0 ± 22,2	0,9

KT: Kemoterapi, E: Erken diyastolik mitral akım hızı, A: Geç diyastolik mitral akım hızı, MDZ: mitral E dalga deselerasyon zamanı, IVGZ: İzovolemik gevşeme zamanı, DSH: Diyastol sonu hacim, SSH: Sistol sonu hacim, SIVÇY: Sol ventrikül çıkım yolu, HZİ: Hız zaman integrali.

Tablo 4.4: Kemoterapi öncesi ve sonrası bazal ve hiperemik diyastolik ve sistolik koroner akım hızları ve koroner akım rezervi değerleri

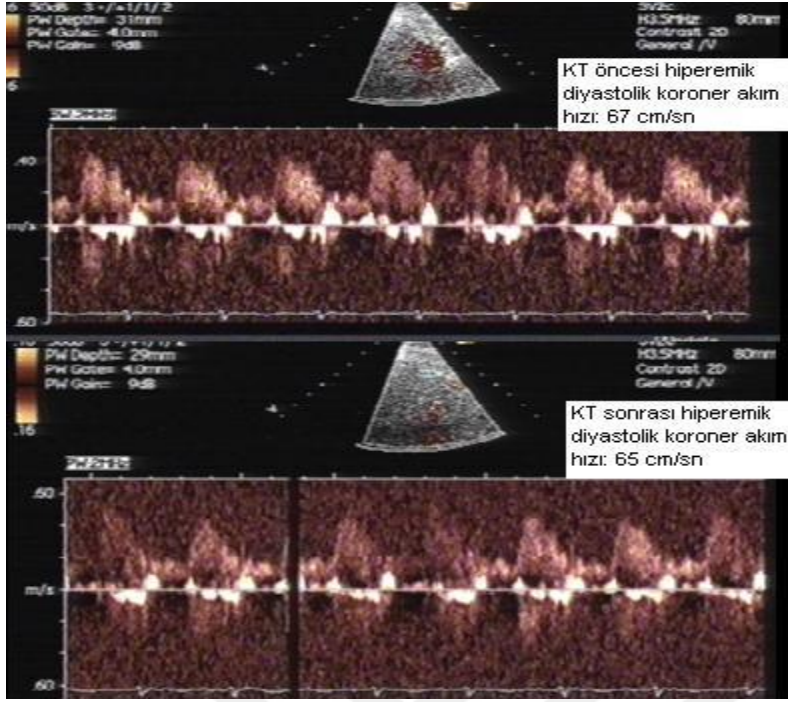
	KT öncesi	KT sonrası	P değeri
Bazal DKA	31,13 ± 5,53	31,15 ± 4,43	0,9
Bazal SKA	21,25 ± 3,38	20,90 ± 3,04	0,6
Hiperemik DKA	67,88 ± 12,58	64,95 ± 7,70	0,2
Hiperemik SKA	35,58 ± 6,38	35,62 ± 6,53	0,9
KAR	2,19 ± 0,26	2,10 ± 0,33	0,1

KT: Kemoterapi, DKA: Diyastolik koroner akım, SKA: Sistolik koroner akım, KAR: Koroner akım rezervi

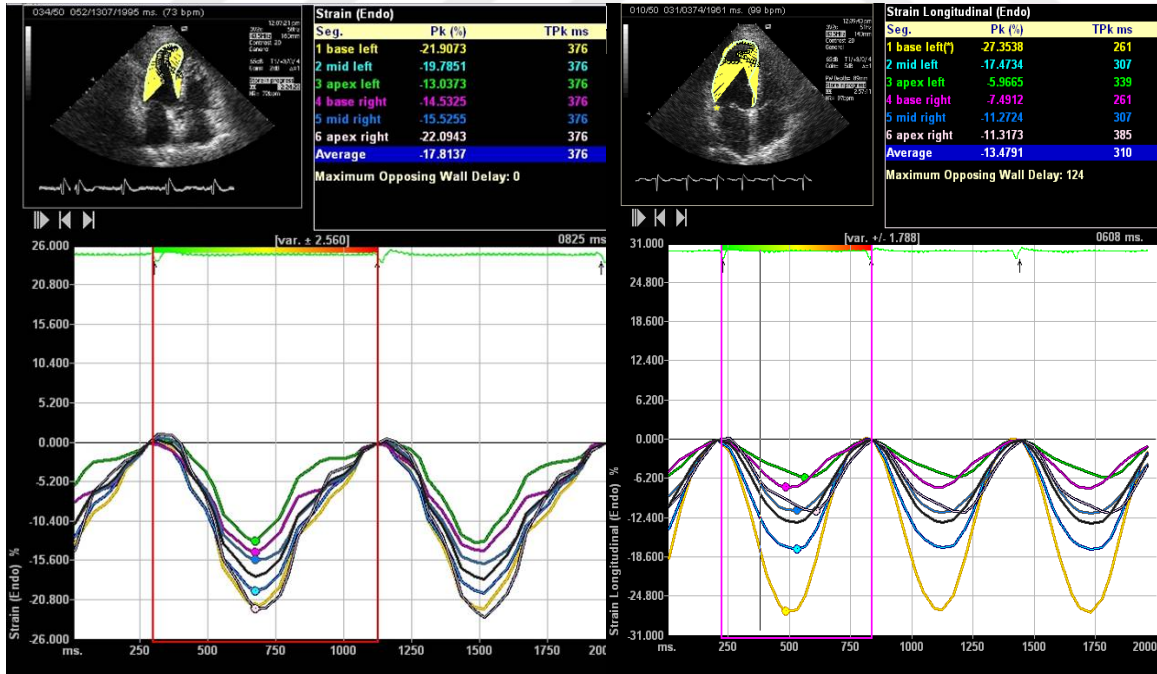
Tablo 4.5: Kemoterapi öncesi koroner akım rezervi ölçümü sırasında değerlendirilen bazal ve hiperemik kalp hızı, kan basıncı değerleri

	Ortalama	Aralık
Bazal kalp hızı (atım/dk)	88,4 ± 11,0	70-115
Hiperemik kalp hızı (atım/dk)	103,7 ± 12,7	59-127
Bazal sistolik kan basıncı (mmHg)	116,5 ± 10,0	100-160
Hiperemik sistolik kan basıncı (mmHg)	124,0 ± 15,8	100-180
Bazal diyastolik kan basıncı (mmHg)	74,2 ± 7,4	60-90
Hiperemik diyastolik kan basıncı (mmHg)	76,5 ± 8,6	60-90

Sol ventrikül mekanik işlevlerinde subklinik düzeydeki değişiklikleri değerlendirmek amaçlı strain ve strain rate analizi yapıldı. Ortalama longitudinal strain ve strain rate değerlerinin kemoterapi sonrasında anlamlı olarak bozulduğu izlendi. Şekil 4.2'de kemoterapi öncesi ve sonrasında mekanik işlevlerde bozukluk saptanan bir hastaya ait örnek görülmektedir. Strain değerinin % -17,5 ± 2,6'dan % -16,2 ± 2,5'e düştüğü (p<0,02) strain rate'in ise -1,05 ± 0,12 sn⁻¹' den -0,96 ± 0,11 sn⁻¹'e düştüğü gözlemlendi. Strain ve strain rate'teki değişim Şekil 4.3'te özetlenmektedir. Buna karşın ortalama sistolik longitudinal hızın ise 7,2 ± 1,3 cm/sn'den 6,9 ± 1,1 cm/sn'e düştüğü ama bu azalmanın istatistiksel anlama ulaşmadığı saptandı.



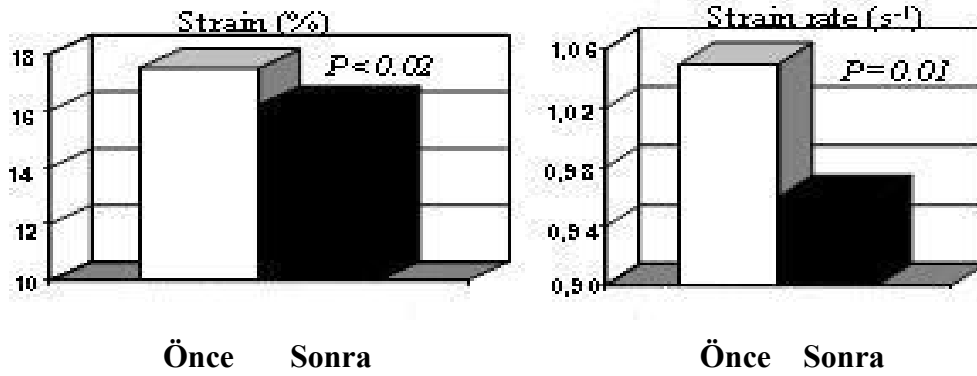
Şekil 4.1: Kemoterapi öncesi ve sonrası hiperemik koroner akım ve koroner akım rezervi örneği; Bu hastada koroner akım rezervi kemoterapi öncesinde 2,14 sonrasında ise 2,11 olarak hesaplanmıştır.



Kemoterapi öncesi

Kemoterapi sonrası

Şekil 4.2: Kemoterapi sonrasında strain değerinde azalma saptanan bir hastanın görüntüsü



Şekil 4.3: Kemoterapi öncesi ve sonrası strain ve strain rate değerleri

4.1. Menopoz ve hipertansiyona göre kemoterapinin etkisinin değerlendirilmesi

Hastalar menopoz ve hipertansiyon olup olmamasına göre alt gruplara ayrılarak bu gruplarda kemoterapinin etkileri incelendi.

Cerrahi öncesinde menopoza girmiş olan hastalarda (n =22) bazal KAR menopoza girmeyen hastalara (n =18) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($2,12 \pm 0,23'$ e karşı $2,27 \pm 0,27$, $p<0,05$). Menopozu olan hastalarda kemoterapi sonrasında KAR'da anlamlı bir düşüş gözlenmedi ($2,12 \pm 0,23'$ e karşı $2,08 \pm 0,26$, $p=0,8$). Menopozu olmayan grupta ise KAR'ın daha yüksek saptanmasının yanı sıra kemoterapi sonrasında KAR'da anlamlı düşüş dikkati çekti ($2,27 \pm 0,27'$ e karşı $2,13 \pm 0,41$, $p=0,008$). Strain ve strain rate değerlerindeki değişim kemoterapi sonrası menopozu olmayan grupta (n =11) anlamlı bulunmadı (strain:% $17,11 \pm 2,77'$ e karşı % $17,05 \pm 1,62$, $p=0,4$ ve strain rate: $1,07 \pm 0,08 s^{-1}$ 'e karşı $1,03 \pm 0,12 s^{-1}$, $p=0,1$). Menopozu olan grupta (n = 19) ise strain ve strain rate değerlerinde kemoterapi sonrasında anlamlı bozulma izlendi (strain: % $17,74 \pm 2,55'$ e karşı % $15,81 \pm 2,90$, $p=0,006$ ve strain rate: $1,05 \pm 0,12s^{-1}$ 'e e karşı $0,95 \pm 0,11s^{-1}$, $p=0,001$).

Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda bazal KAR benzer bulundu ($2,19 \pm 0,18'$ e karşı $2,18 \pm 0,29$, $p>0,05$). Hipertansiyonu olanlarda (n =13) kemoterapi sonrasında KAR'da ($2,19 \pm 0,18'$ e karşı $2,18 \pm 0,47$, $p=0,6$) anlamlı değişiklik izlenmedi. Hipertansiyonu olanlarda (n = 12) strain rate değerlerinde anlamlı bozulma gözlenirken ($1,02 \pm 0,11 s^{-1}$ 'e karşı $0,92 \pm 0,11 s^{-1}$, $p=0,01$) strain değerlerindeki bozulmada sınırda anlamlılık dikkati çekti (% $17,97 \pm 2,61'$ e karşı % $15,92 \pm 2,55$, $p=0,05$). Hipertansiyonu olmayan

hastalarda (n = 27) ise KAR'daki azalma anlamlı düzeydeydi ($2,18 \pm 0,29$ 'e karşı $2,06 \pm 0,24$, $p=0,03$). Hipertansiyonu olmayanlarda (n =18) strain rate değerlerindeki bozulma yine anlamlıyken ($1,09 \pm 0,10 \text{ s}^{-1}$ 'e karşı $1,02 \pm 0,11 \text{ s}^{-1}$, $p=0,02$) strain değerlerindeki bozulma anlamlı bulunmadı ($\%17,20 \pm 2,63$ 'e karşı $\%16,49 \pm 2,59$, $p=0,1$).



5. TARTIŞMA

Günümüzde koroner arter hastalığı tanı ve tedavisinde çeşitli gelişmeler nedeniyle dünya genelindeki ölüm nedenleri arasında kanserler daha ön plana çıkmaktadır. Son yirmi yıldır onkoloji alanında da olumlu gelişmeler olmuş, yeni kemoterapi rejimleri gelişmiş, hastaların sağkalımları artmıştır. Sağkalımda artış sağlayan bu kemoterapi ilaçları, bazı yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Kardiyotoksisite de bu yan etkilerden bir tanesidir (108). Bizim çalışmamızda da jinekolojik malignitelerde sıkça kullanılan paklitaksel karboplatin kombinasyonunun miyokardiyal mekanik ve mikrovasküler işlevler üzerine etkisi değerlendirildi.

Günümüze kadar bir çok kemoterapi ilacının kardiyolojik yan etkileri incelenmiş, özellikle antrasiklin, siklofosamid, 5-flurourasil'in kardiyak yan etkileri tanımlanmıştır. Kardiyotoksisiteyi gösteren bazı semptom ve fizik muayane bulguları olsa da esas tanı ekokardiyografi ile konulmaktadır. Bunun dışında Troponin, B-Natriüretik peptid, kreatin kinaz gibi bazı biyokimyasal belirteçler de kullanılabilir. Onkoloji kılavuzlarında kardiyotoksisite sol ventrikül atım oranının %10 azalması ve %50'nin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım aynı zamanda bir tedaviyi sonlandırma kriteri olarak kabul edilmektedir (108,109).

Kardiyotoksisitenin önlenmesinde bir çok ilaç grubu denenmiştir. Kardiyotoksisitede esas önemli olarak toplam alınan kemoterapi dozudur. Bunu azaltabilmek malignitenin nüks riskinden dolayı çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bunun yerine antrasiklin analogları ve bazı kalp koruyucu ilaçlar (antioksidan ajanlar, deksrazoksan, eritropoetin) kullanılmaktadır. Bu ilaçların maliyeti yüksek olup klinik başarıları düşüktür. Bunun dışında yüksek doz çeşitli kemoterapi rejimleri alan hastalarda ADE inhibitörlerinin kardiyotoksisiteyi azalttığı, sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (110). Bizim çalışma grubumuzda hastaların %12,5'u hipertansiyon için ADE inhibitörü almaktaydı. Takiplerde yeni ADE inhibitörü başlanan hasta olmadığından araştırma konumuz olan kemoterapi rejimlerinin olası kardiyotoksik etkisini değiştirmediği kanısındayız.

Üç haftalık kürler şeklinde uygulanan paklitaksel karboplatin rejimi altında 6 ay boyunca ve 6 ayın sonunda hiçbir hastada anginal yakınma, kalp yetersizliği semptomları, elektrokardiyografi değişikliği saptanmadı. Hastaların efor kapasitelerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Daha detaylı inceleme amaçlı hastaların başlangıç ve altı ay sonunda iki boyutlu ekokardiyografi, Doppler, doku Doppler, strain, strain rate ve KAR'ları ayrı ayrı

analiz edildi. Takip sırasında hiçbir hastada klinik olarak stres test ya da koroner angiografi yapılmasını gerekli kılacak bir bulgu saptanmadığından bu tetkikler yapılmadı. Yapılan klinik ve ekokardiyografik değerlendirmeler sonucunda paklitaksel ve karboplatin tedavisinin major bir kardiyak yan etkiye neden olmadığı gözlemlendi. İki boyutlu ekokardiyografi ölçümlerinde sol ventrikül sistol, diyastol sonu hacim ve çaplarında, atım hacminde ve atım oranında anlamlı bir değişim olmadı.

Çalışmamızda iki boyutlu ekokardiyografide sağ ventrikül boyutlarında minimal bir artma dışında anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Hastaların kan basıncı takiplerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Pulmoner arter basıçlarında anlamlı bir artış izlenmedi. Sağ ventrikül çaplarındaki artışın hastaların kemoterapi sonrası hidrasyonları ile ilişkili volüm yükü nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Diyastolik parametlerden ise IVGZ'nda hafif bir uzama, E ve E' dalga amplitüdlerinde azalma görüldü. Oysa E/E' oranında belirgin bir düşüş saptanmadı. Bu değişiklikler diyastolik işlev bozukluğunun erken safhası ile uyumlu olup diyastol sonu sol ventrikül basınç artışının bu olaya eşlik etmediğini göstermektedir.

Sol ventrikül mekanik işlevlerinin subklinik aşamada erken dönemde tesbit edilmesi özellikle kemoterapi alan hastalarda kardiyak yan etkilerin önleminde çok önemlidir. Bunun için iki boyutlu ekokardiyografi ile yapılan konvansiyonel ölçümler genellikle yeterli olmamaktadır. Bunun için bu grup hastada miyokardiyal deformasyonu gösteren strain ve strain rate analizi daha yararlı olabilir. Bizim çalışmamızda da sol ventrikül mekanik işlevleri daha hassas tetkiklerle incelendiğinde kliniğe yansımadağı halde sol ventrikül deformasyonu ve deformasyon hızında kemoterapi sonrası bir bozulma olduğu gözlenmiştir. Sol ventrikül deformasyonu ve deformasyon hızındaki bu bozulma subklinik sol ventrikül tutulumu ve sol ventrikül işlev bozukluğunun erken dönemini gösteriyor olabilir.

Saptanan bu bozukluklar ilerleyici bir sol ventrikül işlev bozukluğunun başlangıcı olabileceği gibi kemoterapiye bağlı geçici bir durum da olabilir. Bizim çalışmamız kısa süreli bir çalışma olduğu için bu soruları açıklamak için yeterli değildir. Literatürde bu konuyla ilgili antrasiklinlerle yapılmış çalışmalar vardır. En uzununu 5,2 yıl takipli, antrasiklinin yan etkilerinin strain ve strain rate ile incelendiği, pediatrik yaşta olan hastalarda yapılmış bir çalışmadır. Çalışmanın sonucunda mekanik işlevlerde saptanan bozuklukların uzun dönemde de devam ettiği görülmüştür (110). Diğer bir nokta ise hangi kümülatif dozdan itibaren bu bozulmanın kalıcı ve ilerleyici hale geldiğidir ki bunu da bizim sonuçlarımızla söylemek mümkün değildir. Çünkü tüm hastalar aynı dozda kemoterapi almaktadır.

Literatürde paklitaksel karboplatin kombinasyonunun yan etkilerini incelediğimizde özellikle kardiyolojik yan etkilerini detaylı olarak inceleyen bir çalışma olmadığını görmekteyiz. Yapılan bir çalışmada haftalık alınan paklitaksel, karboplatin tedavisiyle görülen febril nötropeni ve trombositopeni doz kısıtlayıcı yan etkiler olarak belirtilmiştir. Bulantı, kusma ve periferik nöropati ise diğer yan etkiler arasında yer almıştır ancak dikkat çeken bir kardiyak yan etki gözlenmemiştir. Bu açıdan güvenilir bir ilaç kombinasyonu olduğu düşünülmektedir (111). Çok merkezli 50 ileri evre over kanserinin alındığı bir başka çalışmada yan etki profili incelendiğinde; en sık ve en ciddi yan etkinin miyelosüpresyon olduğu dikkati çekmiştir. Kemoterapi kürleri sırasında nötropeni %23-30, trombositopeni % 1-3 arasında görülmüştür. Bunun yanı sıra saç dökülmesi, bulantı, kusma, ve geçici periferik nöropati de sık görülen diğer yan etkiler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada da ciddi kardiyak yan etki gözlenmemiştir (112). Ancak bu çalışmalarda kardiyotoksisite sistol sonu, diyastol sonu hacimler, atım hacmi ve atım oranı ile değerlendirilmiş, ileri tetkikler yapılmamıştır.

Malignite çeşidine bağlı olarak değişmek üzere bu tedavi rejimine başka kemoterapötik ilaçlar da eklenebilmektedir. Bir çalışmada; 102 ileri evre over kanserli hastada paklitaksel ve karboplatin tedavisine bir mitojen aktive edici protein kinaz yolu inhibitörü olan sorafenib eklendiği zaman etki ve yan etkiler incelenmiştir. Üç hastada hayatı tehdit edici olay olarak miyokart infarktüsü ve kalp yetersizliği gelişmiştir. Takibinde çalışma güvenlik açısından yeterli bulunmadığı için durdurulmuştur (112).

Literatürde bazı kemoterapi ilaçlarının miyokardın mekanik fonksiyonlarına etkisini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu konuda yan etkisi en çok tanımlanan antrasiklin türevi ilaçlardır. Bazı yayınlarda doza bağımlı olarak %27'ye varan oranda kalp yetersizliğine neden olabileceği vurgulanmıştır. Bu yüzden bu tür ilaçların uygulanması sırasında yakın kardiyolojik monitorizasyon önerilmektedir (113). Doksorubisinin miyokart işlevlerine etkisini erken dönemde değerlendirmek için yapılan 60 hastalık bir çalışmada iki boyutlu ekokardiyografi ve strainle önemli bir değişiklik saptanmasa da stain rate ile deformasyon hızında bozulma saptanmıştır. Düşük dozlarda görülmeyen diyastolik işlev bozukluğu kemoterapi dozu arttıkça belirginleşmiş, E/A oranı ve E' değeri düşmüştür. Biyokimyasal belirteçlerden B-Natriüretik Peptid, Troponin I, miyogloblin, kreatin kinaz değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu çalışmada özellikle kemoterapinin düşük dozlarında sistolik işlevlerin diyastolik işlevlere göre daha çok etkilendiği vurgulanmış, deformasyon hızının, kardiyotoksik etkilerin erken dönemde tanınmasında oldukça yararlı olduğu

belirtilmiştir (114). Bunun dışında strain-strain rate incelemesiyle doksorubisinin zararlı etkilerini gösteren hayvan çalışmaları da bulunmaktadır (115,116).

Trastuzumab ise özellikle önceden antrasiklin tedavisi alan hastalarda kardiyotoksik etkileri daha belirgin olan başka bir kemoterapi ilacıdır. Bir çalışmada önceden antrasiklin almış hastalarda trastuzumabın neden olduğu üç yıllık kardiyak olay insidansı %4.1 olarak saptanmıştır (117). Atım oranında %10'dan fazla azalma nedeniyle transtuzumabın kesilme oranı çeşitli çalışmalarda %3-14.2 olarak verilmiştir (118,119). Trastuzumab ile yapılan bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada kemoterapi sonrası iki ve üç boyutlu atım oranlarında anlamlı bir değişiklik olmaksızın miyokardiyal deformasyon ve deformasyon hızında anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Bu çalışmada trastuzumabın miyokart işlevlerine etkisinin miyokardiyal deformasyon incelemesiyle daha erken dönemde farkedilebileceği vurgulanmıştır (120). Başka bir çalışmada da antrasiklin ve trastuzumab kombinasyonu alan hastalarda atım oranı değişmediği halde longitudinal strain değerlerinde bozulma bildirilmiştir. Asemptomatik meme kanseri hastalarında görülen subklinik sistolik ve diyastolik işlev bozukluklarının altı yılın sonunda da devam ettiği gözlenmiştir (121). Buna karşın transtuzumab tedavisi alanlarda altı aydan kısa bir süre içinde sistolik işlev bozukluğunun geri düzeldiğini savunan başka bir çalışmada bulunmaktadır (122). Bizim çalışmamızda saptanan bu bozuklukların geri dönüşümlü olup olmayacağı ise ayrı bir tartışma konusudur.

Yine başka bir çalışmada doksorubisin, siklofosfamid alan hastalarda tedaviye paklitaksel eklendiğinde kardiyak yan etkiler incelenmiş; ileri yaş, önceden var olan sistolik fonksiyon bozukluğu ve antihipertansif ilaç kullanımı sistolik işlev bozukluğuyla ilişkili artmış risk göstergesi olarak belirtilmiştir (123).

Diğer taraftan hastalarımızda koroner arter hastalığı açısından şüphelendirecek anjinal yakınma, elektrokardiyografi değişikliği olmadı, olası mikrovasküler işlev bozukluğunu KAR ile değerlendirdik. KAR mikrovasküler dolaşımı değerlendiren, ateroskleroza erken dönemde yakalamada yararlı olabilecek bir yöntemdir. Klinik verilere ek olarak KAR değerlerinin kemoterapi öncesi ve sonrası gruplarda benzer bulunması nedeniyle bu ilaç grubunun aşikar ya da subklinik koroner ateroskleroz gelişmesine etkisinin olmadığı düşünüldü.

Hastalar menopoza ve hipertansiyonu olup olmamasına göre alt gruplara ayrılarak incelendiğinde; menopoza olan hastalarda bazal KAR beklendiği gibi daha düşüktü ve bu hastalarda kemoterapi ile KAR'da ek düşüş yoktu (67). Menopoza olmayanlarda ise bazal KAR daha yüksekti ve sadece bu hastalarda paklitaksel ve karboplatin kemoterapisi ile

KAR'da anlamlı düşüş saptandı. Strain ve strain rate'in ise tam tersine sadece menopozda olan hastalarda kemoterapi ile düştüğü görüldü. Bu durum menopozu olmayanlarda bu kemoterapi rejiminin KAR üzerinde olumsuz etkisinin olabileceğini, menopozu olanlarda ise miyokardın mekanik işlevleri üzerinde menopozla artan olumsuz etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Hipertansiyonu olan hastalarda ise kemoterapi ile KAR'da anlamlı düşüş olmazken hipertansiyonu olmayan hastalarda KAR'da düşüş saptanması paklitaksel ve karboplatin kemoterapisinin KAR üzerinde araştırılan etkisinde hipertansiyonun rolü olmadığını düşündürmektedir. Ancak hipertansiyon alt grubunda çok az sayıda hasta olmasının bu çıkarımda yanıltıcı olabilir. Hipertansiyon varlığından bağımsız olarak her iki alt grupta (hipertansiyonu olan ve olmayan) kemoterapi sonrası strain rate'de anlamlı düşüş saptanması da yine kemoterapinin mekanik miyokard işlevlerine hipertansiyondan bağımsız etkisi olabileceğini göstermektedir.

Kemoterapi ilaçlarının kardiyotoksik etkilerine yönelik net bir mekanizma bulunmasa da çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Antrasiklin türevi ilaçların özellikle intraselüler oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu sonucunda apoptozis ve miyokardiyal hücre nekrozuna neden olduğu ileri sürülmüştür. Paklitaksel ve karboplatin kombinasyonunun kardiyotoksik yan etkisinin etki mekanizmasına ilişkin literatürde bilgi bulunmamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda; paklitaksel karboplatin alan hastalarda 6 aylık takipte klinik koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği gelişmedi. Sol ventrikül atım oranı, atım hacmi ve kardiyak çıktıda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Öte yandan VVI yöntemiyle yapılan strain ve strain rate analizinde sol ventrikül deformasyonu ve deformasyon hızında bozulma saptandı. Ortalama longitudinal sistolik hızda anlamlı değişiklik görülmedi. Bu bulgular bu hasta grubunda strain, strain rate ölçümlerinin sol ventrikül işlevlerini değerlendiren diğer ölçümlerden daha hassas olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra mikrovasküler işlevlerin bir göstergesi olan KAR'da da anlamlı bir azalma tesbit edilmedi.

Bu çalışma paklitaksel ve karboplatin ilaç kombinasyonunun klinik veya ekokardiyografik olarak saptanan major bir yan etkisinin olmadığını ve bu açıdan güvenli olduğunu göstermektedir. Ancak daha duyarlı tetkiklerle incelendiğinde sol ventrikül mekanik işlevlerinde subklinik seviyede bazı bozuklukların olabileceğine işaret etmektedir.

Kemoterapi alan hastalarda kemoterapi ilaçlarına bağlı gelişen kardiyotoksikite gerek kendi morbidite ve mortalitesi gerekse kemoterapi ilaçlarının kesilmesine neden olarak malignitenin ilerlemesine yol açması açısından çok önemlidir. Bu yan etkilerin erken

dönemde yakalanmasıyla kalp yetersizliği ya da koroner arter hastalığı açısından risk altındaki hastalar belirlenmeli, yakından takip edilmelidir. Bu hasta grubunda strain incelemesinin günlük pratikte de kullanılmasının faydalı olacağı kanısındayız. Erken dönemde saptanan bu yan etkileri azaltmak ADE inhibitörleri gibi çeşitli koruyucu ek ilaçlara başlanması ya da kemoterapi protokollerinde uygun değişiklikler yapılması ile mümkün olabilir (124). Bu konuda yapılan çalışmalar arttıkça uzun dönemde gelişecek morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik daha erken ve etkin tedbirlerin alınabileceğini düşünmekteyiz.

6. KISITLILIKLAR

Hasta sayısının az olması, takip süresinin altı ayla sınırlı olması, farklı kümülatif dozlardaki etkinin araştırılmamış olması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bunun dışında benzer yaş grubunda malignitesi olmayan bir kontrol grubunun da olması yine çalışmanın başka bir kısıtlılığıdır. Ayrıca sol ventrikül atım oranının daha doğru hesaplanmasında üç boyutlu ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi daha hassas yöntemlerde kullanılabilirdi (125).

Sol ventrikül deformasyonu ve deformasyon hızında saptanan bu bozukluklar ilerleyici bir mekanik işlev bozukluğunun başlangıcı olabilir. Deformasyon ve deformasyon hızında meydana gelen bu değişikliklerin kemoterapi bittikten sonra uzun dönemde geri dönüp dönmeyeceğini ya da ilerleyip ilerlemeyeceği de tam olarak bilinmemektedir. Bu noktaları aydınlatmak için daha uzun takipli, geniş serilere ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. Braunwald's Heart Diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eight edition, USA, Elsevier, 2008.
2. Reicher-Reiss H, Jonas M, Goldbourt U *et al.* Selectively increased risk of cancer in men with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 87:459-62, 2001.
3. Kayaalp O. Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti, 2002.
4. Arbuck, SG, Strauss H, Rowinsky E *et al.* A reassessment of cardiac toxicity associated with taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 15 :117-30, 1993.
5. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T *et al.* Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 9:1704-12, 1991.
6. Markman M, Kennedy A, Webster K *et al.* Combination chemotherapy with carboplatin and docetaxel in the treatment of cancers of the ovary and fallopian tube and primary carcinoma of the peritoneum. *J Clin Oncol* 1;19:1901-5, 2001.
7. Gianni L, Munzone E, Capri G *et al.* Paclitaxel by three hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol*; 13:2688-99, 1995.
8. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T *et al.* Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 7:687-93, 1996.
9. Lluch A, Ojeda B, Colomer R *et al.* Doxorubicin and paclitaxel in advanced breast carcinoma: importance of prior adjuvant anthracycline therapy. *Cancer* 89:2169-75, 2000.
10. Rahman Z, Champlin R, Rondon G *et al.* Phase I/II study of dose-intense doxorubicin/paclitaxel/cyclophosphamide with peripheral blood progenitor cells and cytokine support in patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol*; 24:17-77, 1997.
11. Giordano SH, Booser DJ, Murray JL *et al.* A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 8:3360-8, 2002.
12. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P *et al.* Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicenter trial. *Cancer* 97:40-5, 2003.
13. Abraxis Oncology: Abraxane (albumin-bound paclitaxel). Schaumburg, IL, USA. January, 2005.
14. Bissett D, Setanoians A, Cassidy J *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of taxotere (RP 56976) administered as a 24-hour infusion. *Cancer Res* 53:523-7, 1993.
15. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK *et al.* Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:1238-44, 1994.
16. Francis P, Schneider J, Hann L *et al.* Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 12:2301-8, 1994.

17. Goncalves A, Viret F, Ciccolini J *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of escalating dose of docetaxel administered with granulocyte colony-stimulating factor support in adult advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 9:102-8, 2003.
18. Malhotra V, Dorr VJ, Lyss AP *et al.* Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5:377-84, 2004..
19. Ekholm E, Rantanen V, Syvänen K *et al.* Docetaxel does not impair cardiac autonomic function in breast cancer patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs* 13:425-9, 2002.
20. Syvanen K, Ekholm E, Anttila K *et al.* Immediate effects of docetaxel alone or in combination with epirubicin on cardiac function in advanced breast cancer. *Anticancer Res* 23:1869-73, 2003.
21. Valero V, Perez E, Dieras V. Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: focus on cardiac effects. *Semin Oncol* 28:15-23, 2001.
22. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P *et al.* Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicenter trial. *Cancer* 97:40-5, 2003.
23. Gianni L, Munzone E, Capri G *et al.* Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 13:2688-99, 1995.
24. Gianni L, Dombernowsky P, Sledge G *et al.* Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 12:1067-73, 2001.
25. Hortobagyi GN, Willey J, Rahman Z *et al.* Prospective assessment of cardiac toxicity during a randomized phase II trial of doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer. *Semin Oncol*. 24:17-65, 1997.
26. Perez EA. Doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer: efficacy and cardiac considerations. *Cancer Invest* 19:155-64, 2001.
27. Doxorubicin/paclitaxel combination does not expose breast cancer patients to excessive cardiac risk. *Oncology* 15:830, 2001.
28. Tomirotti M, Riundi R, Pulici S *et al.* Ischemic cardiopathy from cis-diamminedichloroplatinum (CDDP). *Tumori* 70:235-6, 1984.
29. Mortimer JE, Crowley J, Eyre H *et al.* A phase II randomized study comparing sequential and combined intraarterial cisplatin and radiation therapy in primary brain tumors. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 69:1220-3, 1992.
30. Perry MC. Effects of chemotherapy on the heart. In: *Cancer and the Heart*, Kapoor, AS (ED), New York, Springer-Verlang, 223-228, 1986.
31. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ *et al.* Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 109:3122-31, 2004.
32. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J *et al.* Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 23:9130-7, 2005.
33. Huddart RA, Norman A, Shahidi M *et al.* Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 21:1513-23, 2003.
34. Garot P, Teiger E, Dupouy P *et al.* Coronary microcirculation and cardiovascular pathology. *Drugs* 59:23-31, 1999.

35. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 34:48-55, 1974
36. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 111:363–368, 2005.
37. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101:1899–1906, 2000.
38. Reis SE, Holubkov R, Lee JS *et al.* Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study *J Am Coll Cardiol* 33:1469-1475, 1999.
39. Hasdai D, Holmes DR Jr, Higano ST *et al.* Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain *Mayo Clin Proc* 73:1133-1140, 1998.
40. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN *et al.* Abnormal myocardial phosphorus- 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 342:829–835, 2000.
41. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST *et al.* Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 35:1654-60, 2000.
42. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S *et al.* Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 94:3232-8, 1996.
43. Mosher PJ, Ross J Jr, Mcfate PA *et al.* Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 14:250–259, 1964.
44. Lambertz H, Tries HP, Stein T *et al.* Noninvasive assessment of coronary flow reserve with transthoracic signal-enhanced Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 12:186-95, 1999.
45. De Silva R, Camici PG. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function. *Cardiovasc Res* 28:1595-1612, 1994.
46. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 33:87-94, 1974.
47. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng* 28:884–896, 2000.
48. Baumgart D, Haude M, Liu F *et al.* Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterisation. *Am Heart J* 136:136–49, 1998.
49. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH *et al.* Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “Normal” coronary angiography. *Circulation* 104:2401–6, 2001.
50. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs Jr DR *et al.* Coronary risk factors and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 47:565–72, 2006.
51. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L *et al.* Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 105:2482-6, 2002.

52. Dupouy P, Aptecar E, Pelle G *et al.* Early changes in coronary flow physiology after balloon angioplasty or stenting: a 24-hour Doppler flow velocity study. *Catheter Cardiovasc Interv* 57:191-8, 2002.
53. Lethen H, Tries HP, Brechtken J *et al.* Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 91:412-7, 2003.
54. Caiati C, Montaldo C, Zedda N *et al.* Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol* 34:1193-200, 1999.
55. Gadallah S, Thaker KB, Kawanishi D *et al.* Comparison of intracoronary Doppler guide wire and transesophageal echocardiography in measurement of flow velocity and coronary flow reserve in the left anterior descending coronary artery. *Am Heart J* 135:38-42, 1998.
56. Storto G, Cirillo P, Vicario ML *et al.* Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J Nucl Cardiol* 11:682-8, 2004.
57. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL *et al.* Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 37:1316-22, 2001.
58. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R *et al.* Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 42:1017-25, 1993.
59. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST *et al.* Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 35:1654-60, 2000.
60. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S *et al.* Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 94:3232-8, 1996.
61. Galiuto L, Sestito A, Barchetta S *et al.* Noninvasive evaluation of flow reserve in the left anterior descending coronary artery in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 99:1378-83, 2007.
62. Topcu S, Caliskan M, Ozcimen EE *et al.* Do young women with polycystic ovary syndrome show early evidence of preclinical coronary artery disease? *Hum Reprod* 21:930-5, 2006.
63. Gullu H, Caliskan M, Erdogan D *et al.* Impaired coronary microvascular functions in patients with Behcet disease. *J Am Coll Cardiol* 48:586-7, 2006.
64. Pirat B, Bozbas H, Simsek V *et al.* Impaired coronary flow reserve in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 201:112-6, 2008.
65. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R *et al.* Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 17:879-86, 1991.
66. Inoue T, Sakai Y, Morooka S *et al.* Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 125:93-8, 1993.

67. Sade LE, Eroglu S, Bozbaş H *et al.* Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 204:580-5, 2009.
68. Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H *et al.* Assessment of coronary flow velocity with transthoracic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography *J Am Coll Cardiol* 38:117-123, 2001.
69. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC *et al.* Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol* 256:383-90, 1989.
70. Cadeddu M, Meloni L and Iliceto S. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire *J Am Coll Cardiol* 34:1193-1200, 1999.
71. Caiati C, Montaldo C, Zedda N *et al.* New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrastenhanced transthoracic second harmonic echo Doppler *Circulation* 99:771-778, 1999.
72. Tries HP, Lambertz H and Lethen H. Transthoracic echocardiographic visualization of coronary artery blood flow and assessment of coronary flow reserve in the right coronary artery: a first report of 3 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 15:739-742, 2002.
73. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography - noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 11:1:4, 2003.
74. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis* 15:259-264, 2004.
75. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM *et al.* Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens* 6:304-309, 2004.
76. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G *et al.* Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 18:892-8, 1997.
77. Maffei S, Baroni M, Terazzi M *et al.* Preoperative assesment of coronary artery disease in aortic stenosis: a dipyridamole echocardiographic study. *Ann Thorac Surg* 65:397-402, 1998.
78. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: anadenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 15:1889-96, 2000.
79. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 36:1889-96, 2000.
80. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP *et al.* Mechanisms of coronary Microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 105:470-6, 2002.
81. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, *et al.* Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 107:3170-5, 2003.
82. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A *et al.* Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens* 22:2201-8, 2004.

83. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M *et al.* Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 36:220-5, 2000.
84. Yokoyama I, Yonekura K, Inoue Y *et al.* Long-term effect of simvastatin on the improvement of impaired myocardial flow reserve in patients with familial hypercholesterolemia without gender variance. *J Nucl Cardiol* 8:445-51, 2001.
85. Albertal M, Voskuil M, Piek JJ *et al.* Coronary flow velocity reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome. *Circulation* 105:1573-8, 2002.
86. Herrmann J, Haude M, Lerman A *et al.* Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. *Circulation* 103:2339-45, 2001.
87. De Simone L, Caso P, Severino S *et al.* Noninvasive assessment of left and right internal mammary artery graft patency with high-frequency transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 12:841-9, 1999.
88. Chirillo F, Bruni A, Balestra G *et al.* Assessment of internal mammary artery and saphenous vein graft patency and flow reserve using transthoracic Doppler echocardiography. *Heart* 86:424-31, 2001.
89. Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M *et al.* Can coronary flow velocity reserve determined by transthoracic Doppler echocardiography predict the recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Heart* 88:137-41, 2002.
90. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM *et al.* Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens.* 6:304-9, 2004.
91. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S *et al.* Prognostic implications of coronary flow reserve on left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 102:1718-23, 2008.
92. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M *et al.* The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 27:1319-23, 2006.
93. Wilson RF, Laxson DD. Caveat emptor: a clinician's guide to assessing the physiologic significance of arterial stenoses. *Cathet Cardiovasc Diagn* 29:93-8, 1993.
94. Sugeng L, Weinert L, Thiele K *et al.* Real-time three-dimensional echocardiography using a novel matrix array transducer. *Echocardiography* 20:623-635, 2003
95. Raichlen JS, Trivedi SS, Herman GT *et al.* Dynamic three-dimensional reconstruction of the left ventricle from two-dimensional echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 8:364-70, 1986.
96. Sugeng L, Weinert L, Lang RM. Left ventricular assessment using real time three dimensional echocardiography. *Heart* 89 Suppl 3:iii29-36, 2003.
97. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 11:1013-9, 1998.
98. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J *et al.* Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 17:788-802, 2004.
99. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 16:1334-42, 2003.

100. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME *et al.* Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 17:1011-20, 2004.
101. Krenning BJ, Voormolen MM, Roelandt JR. Assessment of left ventricular function by three-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 8;1:12, 2003.
102. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T *et al.* New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 15;112:3149-56, 2005.
103. Salustri A, Spitaels S, McGhie J *et al.* Transthoracic three-dimensional echocardiography in adult patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 26:759-67, 1995.
104. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 49:207-14, 2006.
105. Schiller NB, Shah PM, Crawford M *et al.* Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echo* 2: 358-67, 1989.
106. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. from pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovascular Ultrasound* 3:8, 2005.
107. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 356:830-40, 2007.
108. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 114:2474-81, 2006.
109. Högberg T, Glimelius B, Nygren P; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol* 40:340-60, 2001.
110. Ganame J, Claus P, Uyttendaele A *et al.* Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr* 20:1351-8, 2007.
111. Leiser AL, Maluf FC, Chi DS *et al.* A phase I study evaluating the safety and pharmacokinetics of weekly paclitaxel and carboplatin in relapsed ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 17:379-86, 2007.
112. Pujade-Lauraine E, Guastalla JP, Weber B *et al.* Efficacy and safety of the combination paclitaxel/carboplatin in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma: a multicenter French Groupe des Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens phase II study. *Semin Oncol* 24(5 Suppl 15):S15-30-S15-35, 1997.
113. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-92, 2001.
114. Mercuro G, Cadeddu C, Piras A *et al.* Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 12:1124-33, 2007.
115. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E *et al.* Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 34:208-14, 2008.

116. Piegari E, Di Salvo G, Castaldi B *et al.* Myocardial strain analysis in a doxorubicin-induced cardiomyopathy model. *Ultrasound Med Biol* 34:370-8, 2008.
117. Mackey JR, Clemons M, Côté MA *et al.* Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 15:24-35, 2008.
118. Romond EH, Perez EA, Bryant J *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 20;353:1673-84, 2005.
119. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ *et al.* Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 1;25:3859-65, 2007.
120. Hare JL, Brown JK, Leano R *et al.* Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* Aug;158:294-301, 2009.
121. Ho E, Brown A, Barrett P *et al.* Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 96:701-7, 2010.
122. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ *et al.* Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *Clin Oncol* 1;25:3859-65, 2007.
123. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE *et al.* Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 10;26:1231-8, 2008.
124. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* Dec 5;114:2474-81, 2006.
125. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L *et al.* Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 18;44:878-86, 2004.

