

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARDİYOTOKSİK KEMOTERAPİ UYGULANAN
HASTALARDA KALP YETMEZLİĞİNİN ÖNGÖRDÜRÜCÜSÜ
OLABİLECEK ERKEN SUBKLİNİK DEĞİŞİKLİKLERİN
EKOKARDİYOĞRAFİ YARDIMI İLE SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET SARIÇOPUR

DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. YALIN TOLGA YAYLALI

DENİZLİ – 2015

**T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYOTOKSİK KEMOTERAPİ UYGULANAN
HASTALARDA KALP YETMEZLİĞİNİN ÖNGÖRDÜRÜCÜSÜ
OLABİLECEK ERKEN SUBKLİNİK DEĞİŞİKLİKLERİN
EKOKARDİYOGRAFI YARDIMI İLE SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET SARIÇOPUR**

**DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. YALIN TOLGA YAYLALI**

DENİZLİ – 2015

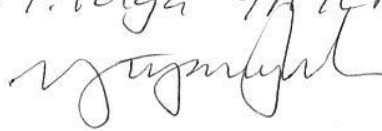
Yard.Doç.Dr Yalın Tolga YAYLALI danışmanlığında Dr. Ahmet SARIÇOPUR tarafından yapılan “Kardiyotoksik Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Kalp Yetmezliğinin Öngördürücüsü Olabilecek Erken Subklinik Değişikliklerin Ekokardiyografi Yardımı ile Saptanması” başlıklı tez çalışması 30/01/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN


PAÜ EĞİT. Uyg. ve Aras. Hast.
Prof. Dr. H. Asım KAPTAN
Kardiyoloji AD Başkanı
Dip. No : 99AB053
010. 7 31 100 100 100



ÜYE

Dr. Y. Tolga YAYLALI


ÜYE

Dr. Ufuk ERYILMAZ


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
02.02.2015
.....


Prof. Dr. Günay TURGUT
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda desteğini esirgemeyen tez hocam Yrd.Doç.Dr.Yalın Tolga YAYLALI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini her zaman hissettiğim sevgili Eşim ve tüm aileme teşekkür ederim.

Tez verilerini toplamama yardım eden Doç.Dr. Gamze GÖKÖZ DOĞU'ya ve verilerin istatistiksel analizinin yapılmasında emeklerinden ötürü Hande ŞENOL'a teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlığım süresince beraber çalıştığım değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Erdem DEMİR, Uzm. Dr. Onur ASLAN, Uzm. Dr. Işık TEKİN, Uzm. Dr. Şükriye USLU, Uzm. Dr. Onur ÇİFTÇİ, Uzm. Dr. Saadet AVUNDUK, Uzm. Dr. Burcu ULUDAĞ, Uzm. Dr. Musa ŞANLIALP, Dr. Sara ÇETİN ŞANLIALP, Dr. Meryem UĞUR YILDIZ, Dr. Emre Emrah DEMİRCİ, Dr. İpek BÜBER, Dr. Vildan ÖZÇAKIR ŞENDUR, Dr. Mehmet KILINÇ ve Dr. Emrah KAYA'ya destek ve paylaşımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Yine kardiyoloji ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini samimi ve içten duygularla paylaşan Prof.Dr. Asuman KAFTAN, Prof.Dr. Mustafa KILIÇ, Prof.Dr. Dursun DURSUNOĞLU, Prof.Dr. Halil TANRIVERDİ, Prof. Dr. Harun EVRENGÜL, Yard.Doç.Dr. Yusuf İzzettin ALİHANOĞLU, Yard.Doç.Dr. Doğu KILIÇ ve Yard.Doç.Dr. Bekir Serhad YILDIZ hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Dr.Ahmet Sarıçopur

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
KEMOTERAPÖTİKLER	3
Antrasiklinler	3
<i>Antrasiklin Grubu İlaçlar</i>	3
<i>Antrasiklinlerin Etki Mekanizması</i>	7
<i>Antrasiklinlerin Yan Etkileri</i>	10
Siklofosfamid	11
<i>Siklofosfamidin etki mekanizması</i>	12
<i>Siklofosfamid yan etkileri</i>	13
Paklitaksel	15
<i>Taksanların Etki Mekanizması</i>	16
<i>Antrasiklinlerin Etki Mekanizması</i>	17
KARDİYOTOKSİSİTE	19
Antrasiklinler ve Kardiyak Toksisite	19
Siklofosfamid ve Kardiyak Toksisite	22
Paklitaksel ve Kardiyak Toksisite	23
KARDİYAK TOKSİSİTENİN TANI VE TAKİBİ	24

Elektrokardiyografi	24
Kanser Hastalarında Kardiyak Yapı ve Fonksiyonun Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi	25
<i>Yetişkin Hastalarda Kanser Tedavisi Sırasında ve Sonrasında Görüntüleme için Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği Uzman Konsensusu.....</i>	27
<i>Kanser Hastalarında Kardiyak Yapı ve Fonskiyonların Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi.....</i>	27
<i>Subklinik LV Disfonksiyonunun Tespit Edilmesi.....</i>	29
<i>Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....</i>	30
GEREÇ VE YÖNTEM	32
BULGULAR	37
TARTIŞMA	42
KISITLILIKLAR	49
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

2BE:	2 Boyutlu Ekokardiyografi
2B-STE:	İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi
3BE:	3 Boyutlu Ekokardiyografi
ACE:	Angiotensin-Converting Enzyme
ALDH:	Aldehid Dehidrogenaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
bFGF:	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BP:	Kan Basıncı
CMR:	Kardiyak Manyetik Rezonans
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
EKG:	Elektrokardiyografi
ERNA:	Equilibrium Radyonüklid Anjiyokardiyografi
FAC:	Fraksiyonel Alan Değişimi
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
Her-2:	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2
HERG K+:	Kardiyak K kanalı
HIF-1α:	Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 alfa
IAC-Echo:	Ekokardiyografi Akreditasyon Komisyonu (Intersocietal Accreditation Commission Echocardiography)
IFNs:	Tip I İnterferonlar
IL-8:	İnterlökin 8
IV:	İntravenöz
KKY:	Konjestif Kalp Yetersizliği
KTBKD:	Kanser Tedavilerine Bağlı Kardiyak Disfonksiyon (Cancer Therapeutics–Related Cardiac Dysfunction)
LA:	Sol Atriyum
LV:	Sol Ventrikül
LVEF:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVSD:	Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu

NYHA:	New York Heart Association
MAPSE:	Mitral Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
ms:	milisaniye
MVD:	Mikro Damar Yoğunluğu
nm23:	Non-Metastatik Gen 23
PA lateral:	Lateral Mitral Anulustan Hesaplanan Atrial Elektromekanik Gecikme
PA septum:	Septal Mitral Anulustan Hesaplanan Elektromekanik Gecikme
PA triküspit:	Triküspit Anulustan Hesaplanan Elektromekanik Gecikme
RV:	Sağ Ventrikül
s`:	Pik Sistolik Hız
SDF1:	Stromal Hücre Derive Faktörü
SCF:	Kök Hücre Faktörü
SOD:	Süperoksit Dismutaz
TAPSE:	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
TNF-α:	Tümör Nekrosis Faktör α
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
Vmax:	Maksimal hacim
Vmin:	Minimal hacim
Vp:	Pre-atrial kontraksiyon hacmi
VTI:	Hız-Zaman İntegrali
VYA:	Vücut Yüzey Alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Daunorubisin`in kimyasal yapısı	4
Şekil 2 Doksorubisin`in kimyasal yapısı	5
Şekil 3 Epirubisin`in kimyasal yapısı	5
Şekil 4 İdarubisin`in kimyasal yapısı.....	25
Şekil 5 Valrubisin`in kimyasal yapısı	6
Şekil 6 Siklofosfamid`in kimyasal yapısı	11
Şekil 7 Paklitaksel`in kimyasal yapısı	16
Şekil 8 Geri dönüşümsüz hasar ve geri gönüşümlü disfonksiyon	22
Şekil 9 Ekokardiyografide sol atrium hacimleri	35
Şekil 10 Atriyal elektromekanik gecikme zamanları	36

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Antrasiklinlere baēlı kardiyotoksisite için risk faktörleri.....	21
Tablo 2 Kanser tedavilerine baēlı kardiyak disfonksiyonların özellikleri	21
Tablo 3 Bazı kanser tedavilerinin kardiyovasküler yan etkilerinin özeti	24
Tablo 4 Amerikan Ekokardiyografi Derneēi ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliēi kardiyo-onkoloji ekokardiyografi protokolü	26
Tablo 5 Demografik veriler, 2B ekokardiyografi ve doppler bulguları ..	39
Tablo 6 LA hacim ve mekanik fonksiyonları	40
Tablo 7 Atrial elektromekanik gecikme zamanları	40
Tablo 8 Mitral E dalgası deselerasyon zamanına etkili faktörlerin regresyon analizi sonuçları	41

ÖZET

Kardiyotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda kalp yetmezliğinin öngördürücüsü olabilecek erken subklinik değişikliklerin ekokardiyografi yardımı ile saptanması

Dr. Ahmet SARIÇOPUR

Kardiyotoksisite “kalbi etkileyen toksisite” olarak tanımlanan genel bir terimdir. Kemoterapötik ajanların neden olduğu kardiyotoksisite kemoterapinin en önemli yan etkilerinden biridir. Bu yan etki morbidite ve mortalitede önemli bir artışa yol açar. Kardiyotoksisite hastalık süresince erken veya geç dönemde görülebilir. Sonuçları subklinik miyokardiyal disfonksiyon ile geri dönüşümsüz kalp yetersizliği, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, hatta ölüm arasında çeşitlilik gösterir. Bu çalışmada; kardiyotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda kalp yetmezliğinin öngördürücüsü olabilecek erken subklinik değişikliklerin ekokardiyografi yardımı ile saptanması amaçlanmaktadır.

Çalışma grubu Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji ve Kardiyoloji bölümleri tarafından verilerin retrospektif incelenmesi ile oluşturuldu. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve atriyal aritmi için risk faktörü olmayan, meme kanseri nedeniyle intravenöz (IV) 240 mg/m² adriamisin, 2400 mg/m² siklofosfamid, 960 mg/m² paklitaksel almış olan 53 kadın hasta ile 42 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile atriyal elektriksel ve mekanik fonksiyonları, sol lateral dekübit pozisyonda 2.5-4 MHz prob ile konvansiyonel iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi (Vivid 7 Doppler ekokardiyografi ünitesi - GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) yapılarak değerlendirildi.

Kardiyotoksik kemoterapi kullanan kanser hastalarında sol intra-atrial elektromekanik gecikme (EMD) ve inter-atrial EMD anlamlı olarak uzamış ($p=0.008$; $p=0.001$); Sol atriyum (LA) pasif boşalma hacmi ve fraksiyonu anlamlı olarak azalmış ($p=0.0001$); LA aktif boşalma hacmi ve fraksiyonu anlamlı olarak artmıştı ($p=0.0001$). Mitral A hızı (0.8 ± 0.2 m/sn'ye karşı 0.6 ± 0.2 m/s, $P=0.0001$) ve mitral E dalgası deselerasyon zamanı (201.2 ± 35.6 ms'ye karşı 163.7 ± 21.8 ms, $P=0.0001$) anlamlı olarak artmış; Mitral E/A oranı (1.0 ± 0.3 'e karşı 1.3 ± 0.3 , $P=0.0001$) ve mitral Em (0.09 ± 0.03 m/s'e karşı 0.11 ± 0.03 m/s, $P=0.001$) anlamlı olarak azalmış; Mitral Am (0.11 ± 0.02 m/s'e karşı 0.09 ± 0.02 m/s, $P=0.0001$) ve mitral E/Em oranı (8.8 ± 3.2 'ye karşı 7.6 ± 2.6 , $P=0.017$) anlamlı olarak artmıştı. Mitral E dalgası deselerasyon zamanı; sol atrium pasif boşalma fraksiyonu (β : -0.416, t : -4.498, p : 0.000), sol atrium aktif boşalma hacmi (β : 0.465, t : 5.205, p : 0.000) ve sol atrium aktif boşalma fraksiyonunun (β : 0.310, t : 3.378, p : 0.001) bağımsız öngördürücüsü idi.

Kardiyotoksik kemoterapi almış hastalarda sol intra-atrial ve inter-atrial elektromekanik intervaller uzamıştı. LA mekanik fonksiyonu ve sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonu bozulmuştu. Mitral E dalgası deselerasyon zamanı, LA mekanik disfonksiyonu için öngördürücü olabilir. Sol atriyal mekanik ve elektriksel fonksiyonların bozulması atriyal aritmilerin gelişimine katkıda bulunabilir. Atriyal fonksiyonlarda meydana gelen bu değişiklikler, kardiyotoksik kemoterapiye bağlı LV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmadan ileri gelebilir; dolayısıyla kalp yetmezliğinin öngördürücüsü olabilir. Bu hastaların kardiyak takibinde geleneksel ekokardiyografik parametrelere ilave olarak atriyal fonksiyonların da değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Adriamisin, siklofosfamid, paklitaksel, atriyal elektromekanik fonksiyon, doku doppler görüntüleme, diyastolik disfonksiyon

SUMMARY

Evaluation of subclinical changes with ecocardiography for prediction of heart failure in patients treated with cardiotoxic chemotherapy.

Dr. Ahmet SARIÇOPUR

Cardiotoxicity is defined as “toxicity that affects the heart” in very general terms. Cardiotoxicity induced by chemotherapeutic agents is one of the most important side effects of cancer treatment. This side effect is related to increased morbidity and mortality. Cardiotoxicity can appear early or late in the course of the disease and can result in subclinical myocardial dysfunction, irreversible heart failure, supraventricular and ventricular arrhythmias or death. We aimed to evaluate subclinical changes with ecocardiography for prediction of heart failure in patients treated with cardiotoxic chemotherapy.

This retrospective clinical study was performed with the data obtained from our Oncology and Cardiology clinics. 42 healthy controls and 53 women without risk factors for LV diastolic dysfunction and atrial arrhythmia who were treated with IV adriamycin (240 mg/m²), cyclophosphamide (2400 mg/m²) and paclitaxel (960 mg/m²) for breast cancer were included. With the subject in the left lateral decubitus position, measurements to assess LV systolic and diastolic functions with atrial electrical and mechanical functions were performed by two-dimensional and Doppler echocardiography (Vivid 7 Doppler echocardiography unit- GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) with a 2.5-4 MHz probe.

Left intra-atrial EMD and inter-atrial EMD were significantly prolonged (p=0.008; p=0.001); LA passive emptying volume and fraction were significantly decreased

($p=0.0001$); LA active emptying volume and fraction were significantly increased ($p=0.0001$); Mitral A velocity (0.8 ± 0.2 m/s vs. 0.6 ± 0.2 m/s, $P=0.0001$) and mitral E-wave deceleration time (201.2 ± 35.6 ms vs. 163.7 ± 21.8 ms, $P=0.0001$) were significantly increased; Mitral E/A ratio (1.0 ± 0.3 vs. 1.3 ± 0.3 , $P=0.0001$) and mitral Em (0.09 ± 0.03 m/s vs. 0.11 ± 0.03 m/s, $P=0.001$) were significantly decreased; Mitral Am (0.11 ± 0.02 m/s vs. 0.09 ± 0.02 m/s, $P=0.0001$) and mitral E/Em ratio (8.8 ± 3.2 vs. 7.6 ± 2.6 , $P=0.017$) were significantly increased in the patients. Mitral E-wave deceleration time (DT) was independent predictor for LA passive emptying fraction (β :-0.416, t :-4.498, p :0.000), LA active emptying volume (β : 0.465, t :5.205, p :0.000) and fraction (β :0.310, t :3.378, p :0.001).

Left intra-atrial and inter-atrial EM intervals were prolonged, LA mechanical function and LV diastolic function were impaired in patients treated with anthracycline therapy. Mitral E-wave DT may be a predictor for LA mechanical function impairment. Changes occurring in atrial functions may result from impaired LV systolic and diastolic functions due to cardiotoxic chemotherapy. Assessment of atrial functions in addition to conventional echocardiographic parameters may be useful for these patients' cardiac follow up.

Keywords: adriamycin, cyclophosphamide, paclitaxel, atrial electromechanical function, tissue doppler imaging, diastolic dysfunction

GİRİŞ

Kardiyotoksisite, “kalbi etkileyen toksisite” olarak tanımlanan genel bir terimdir (1). Kemoterapötik ajanların neden olduğu kardiyotoksisite; kemoterapinin en önemli yan etkilerinden biridir, morbidite ve mortalitede önemli bir artışa yol açar (2). Kardiyotoksisite hastalık süresince erken veya geç dönemde görülebilir. Subklinik miyokardiyal disfonksiyondan geri dönüşümsüz kalp yetersizliğine hatta ölüme uzanan bir klinik çeşitlilik gösterir (3).

Antrasiklinler en etkili kanser tedavilerindedir ve diğer kemoterapötik ajanların etki ettiği kanser tipinden daha fazla sayıda kanser tipine karşı etkilidir. Antrasiklinlerin genel antineoplastik etkileri deoksiribonükleik asit (DNA) yapısına girerek makromoleküllerin sentezinin inhibisyonu, serbest radikal üretimine yol açarak DNA hasarına yol açması, hücre zarına doğrudan toksik etkileri, topoizomeraz II enzim inhibisyonu, DNA hasarı ve P53 geni aktivasyonu ile apoptozisi uyarması sonucu ortaya çıkmaktadır (4).

Antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisite bu grup ilaçların kullanımını sınırlayan önemli bir unsurdur. Uzun yıllardır devam eden çalışmalara rağmen antrasiklin kardiyotoksisitesinden sorumlu mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Antrasiklin kardiyotoksisitesi doz bağımlıdır ve kombinasyon tedavileri genelde toksisiteyi şiddetlendirmektedir. 400 mg/m² dozda ortalama insidans %5.1’dir ve bu oran 500 mg/m² dozun üzerinde daha da artmaktadır. Toplam doz 500 mg/m²’yi geçtiğinde hastanın kemoterapi rejiminden adriamisin çıkarılır (5-7).

Ekokardiyografi, kanser tedavisi hazırlığında, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında hastaların kardiyak açıdan değerlendirilmesinde köşetaşıdır. Özellikle renal hastalıklar gibi eşlik eden hastalıklarda kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir, çok yönlü, radyasyon maruziyeti olmayan ve güvenli bir değerlendirme sağlar. Sağ ve sol ventrikül boyutları ile istirahat ve stres sırasında sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirmesinin yanında kalp kapaklarının, aortun ve perikardiyumun da değerlendirilmesine olanak sağlar (8). Bütün bu avantajları ile ekokardiyografinin

kardiyotoksik kemoterapi alan kanser hastalarında kullanımı yaygınlaşmıştır. Ekokardiyografi ile elde edilen bazı değişkenlerin kemoterapi uygulanan hastalarda kalp yetmezliğinin öngördürücüsü olabileceği düşünölmektedir.

Bu çalışmada; kardiyotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda kalp yetmezliğinin öngördürücüsü olabilecek erken subklinik değişikliklerin ekokardiyografi yardımı ile saptanması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Kardiyotoksisite, “kalbi etkileyen toksisite” olarak tanımlanan genel bir terimdir (1). Kemoterapötik ajanların neden olduğu kardiyotoksisite; kemoterapinin en önemli yan etkilerinden biridir, morbidite ve mortalitede önemli bir artışa yol açar (2). Kardiyotoksisite hastalık süresince erken veya geç dönemde görülebilir. Subklinik miyokardiyal disfonksiyondan geri dönüşümsüz kalp yetersizliğine hatta ölüme uzanan bir klinik çeşitlilik gösterir (3).

KEMOTERAPÖTİKLER

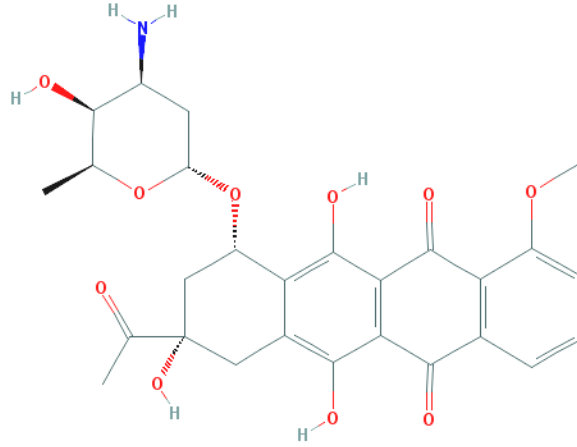
Antrasiklinler

Antrasiklinler, *Streptomyces* den türetilmiş antikanser bileşiklerdir ve anti-tümör aktiviteleri 1960`larda belirlenmiştir (9). Antrasiklinler en etkili kanser tedavilerindedir ve diğer kemoterapötik ajanların etki ettiği kanser tipinden daha fazla sayıda kanser tipine karşı etkilidir. Lösemi, lenfoma, meme, over, uterus ve akciğer kanseri gibi birçok kanser tedavisinde kullanılmaktadır (4). Aglikon yapıdaki değişiklikler ve ekli olan farklı şeker residüleri nedeniyle farklı çeşitlerde olabilirler (10). Doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisin, aklarubisin, zorubisin, ezorubisin, pirarubisin, mitaksantron (antrasiklin analogu) antrasiklin grubunun major üyeleridir (11).

Antrasiklin Grubu İlaçlar

Daunorubisin

Daunomisin (daunorubisin) yapısal ve stereokimyasal olarak tanımlanmış ilk antrasiklidir. Akut lenfoblastik ve myeloblastik lösemilerin tedavisinde kullanılır. Daunorubisin`in kimyasal yapısı Şekil 1`de gösterilmiştir (12).

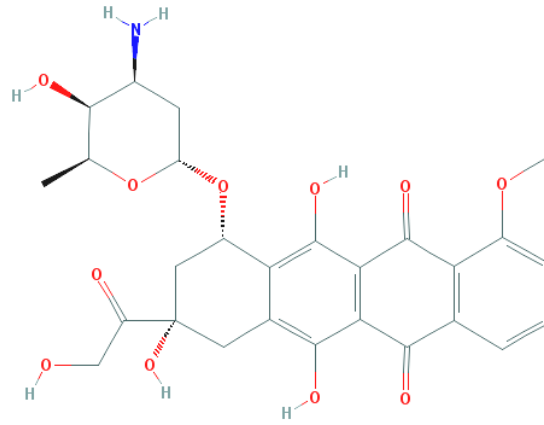


Şekil 1: Daunorubisin`in kimyasal yapısı

Doksorubisin

Adriamisin (jenerik adı olarak doksorubisin) daunorubisinin hidroksil derivativesidir. Doksorubisin en yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanlardan birisidir ve genellikle diğer ilaçlar ile kombinasyon tedavilerinde reçete edilir. Geniş bir etki alanına sahip olan bu ilaç meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve over kanseri gibi solid tümörlerin tedavisinde en etkili moleküllerden biridir. Mesane, mide, karaciğer ve tiroid tümörlerine, Ewing`s ve osteojenik kemik tümörlerine, yumuşak doku sarkomuna, nöroblastoma ve Wilms tümörüne karşı anlamlı etkinliği vardır. Ayrıca multiple myelom, çeşitli tiplerde lösemiler ve kutanöz T hücreli lenfomaya karşı da etkilidir. Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde de önemli bir rol oynar (13).

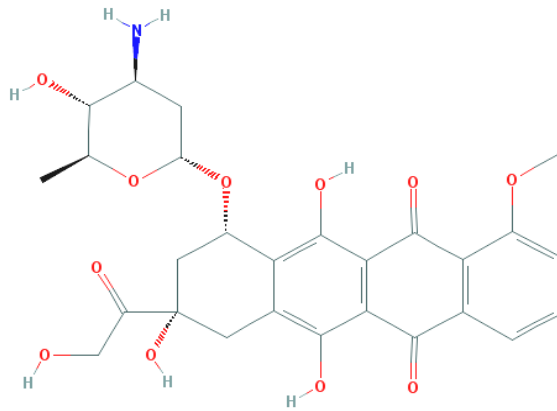
Tümör hücrelerinin daunorubisin ve doksorubisine karşı gelişen direnci, doza bağlı kardiyotoksisite ve diğer yan etkiler nedeniyle bu ilaçların daha geniş aktiviteli ve daha düşük toksisiteli analoglarının üretimi araştırılmıştır. Daha iyi antrasiklinler bulma çabası ile yıllar içinde analogların sayısı iki bini geçmiştir (4). Bununla birlikte sadece epirubisin ve idarubisin gibi birkaç antrasiklin analogu klinik kullanım için onay almıştır (14). Doksorubisin`in kimyasal yapısı Şekil 2`de gösterilmiştir (15).



Şekil 2: Dokсорubisin`in kimyasal yapısı

Epirubisin

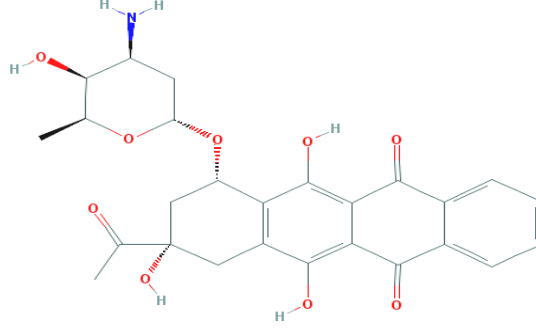
Epirubisin dokсорubisinin bir epimeridir. Yapısal farkı sadece şeker üzerindeki C-4 hidroksil grubunun yerleşiminden kaynaklanmaktadır. Bu küçük yapısal değişiklik nedeniyle epirubisin, dokсорubisine göre daha az kardiyotoksiktir. Mide ve meme kanserinin tedavisinde kullanılan epirubisin, aynı zamanda karsinoid, endometrial, akciğer, over, özofageal ve prostat kanserleri ile yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde de endikedir (13). Epirubisin`in kimyasal yapısı Şekil 3`de gösterilmiştir (16).



Şekil 3: Epirubisin`in kimyasal yapısı

İdarubisin

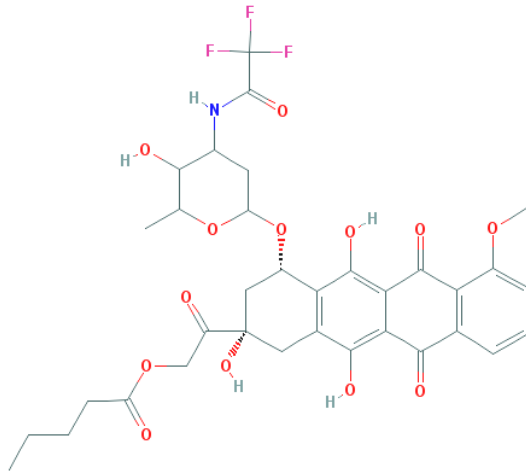
İdarubisin bir daunorubisin analogudur. C-4 metoksi grubu içermez ve bu durum lipofilitesini artırır. İdarubisin, akut myelöjenöz lösemi için induksiyon tedavisi olarak geliştirilmiştir. İdarubisin'in kimyasal yapısı Şekil 4'de gösterilmiştir (17).



Şekil 4: İdarubisin'in kimyasal yapısı

Valrubisin

Valrubisin, doksorubisinin N-trifloroasetil, 1-4-valerat derivativesidir. Valrubisin, doksorubisine göre hücrelere daha hızlı girer. Spesifik olarak erken mesane kanserinin tedavisinde kullanılır (18). Valrubisin'in kimyasal yapısı Şekil 5'de gösterilmiştir (19).



Şekil 5: Valrubisin'in kimyasal yapısı

Antrasiklinlerin Etki Mekanizması

Antrasiklinlerin kanseri nasıl engellediği ile ilgili mekanizmalar halen net olarak anlaşılamamıştır. Bu grup ilaçların sitotoksik etkileri için birden fazla mekanizmanın sürece dahil olduğu söylenebilir. Antrasiklinlerin genel antineoplastik etkileri DNA yapısına girerek makromoleküllerin sentezinin inhibisyonu, serbest radikal üretimine neden olarak DNA hasarına yol açması, hücre zarına doğrudan toksik etkileri, topoizomeraz II enzim inhibisyonu, DNA hasarı ve P53 geni aktivasyonu ile apoptozisi uyarması sonucu ortaya çıkmaktadır (4).

Antrasiklinlerin neoplastik ve çoğalan hücrelerin çekirdeğinde birikimi

Antrasiklinler hücreye pasif difüzyon ile girer. Antrasiklinlerin neoplastik ve çoğalan hücrelerin çekirdeğine selektif transport mekanizması Kiyomiye ve ark. tarafından tanımlanmıştır (20).

Doksorubisinin bir kez hücreye girdikten sonra yüksek afinitesinin olduğu sitoplazmadaki proteozomları bağlar. Daha sonra ilaç-proteozom kompleksi hücre çekirdeğine yer değiştirir. Proteozomlar non-proliferatif hücrelerde daha baskın olarak sitoplazmada bulunurken neoplastik ve normal proliferatif hücrelerde hücre çekirdeğinde daha yoğundur (21). Böylece antrasiklinlerin neoplastik ve diferansiye olmamış proliferatif normal hücrelerin çekirdeğine göreceli olarak daha fazla transferi mümkün olmaktadır. Antrasiklinler hücre çekirdeğine ulaştıktan sonra proteozomdan ayrılarak daha yüksek afinite gösterdiği DNA'ya bağlanır. Sonuç olarak antrasiklinlerin DNA aracılığı ile oluşan etkileri ortaya çıkar. Üstelik antrasiklinlerin proteozomlara bağlanması aynı zamanda proteaz aktivitesini de inhibe ederek hücre büyümesine ve metabolizmasına katılan proteinlerin yıkımına engel olur. Bu durum apoptozisi uyarır.

DNA interkalasyonu

Makromoleküllerin sentezine engel olacak şekilde DNA'ya interkalasyon, antrasiklinlerin ilk tanımlanan mekanizmasıdır (22). Daunorubisin ve doksorubisinin DNA'ya daha güçlü bağlanmaları daha yaygındır. Bununla birlikte bu durum nogalamisin ailesi gibi diğer antrasiklinlerle de gözlemlenir. Anti-tümör aktivite DNA'ya olan afinite ile ilişkilidir. Bu durum ve hücredeki DNA'nın kromatin olarak bulunduğu dikkate alınarak DNA interkalasyonunun antrasiklin sitotoksitesinde tek veya en önemli yol olma ihtimali yoktur (23).

Diğer yandan, doksorubisin gibi antrasiklinlerin düşük konsantrasyonlarda selektif olarak hücre çekirdek proteinleriyle yer değiştirdiği ve daunorubisinin kromatin agregasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Önerilen bu mekanizma ilacın, DNA'nın nükleer proteinlerinin olmadığı bağlantı noktalarına başlangıçtaki interkalasyonunu içerir. Bu durum DNA'da, histon oktamerine doğru uzanan ve cromatinin açılımı ile sonuçlanan yapısal değişikliklere neden olur (24).

DNA bağlayıcı proteinlerle etkileşim

Transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasının inhibisyonu veya artırılması yoluyla gen ekspresyonunun regülasyonu antrasiklinlerin sitotoksitesinde rol oynayan bir etken olarak dikkate alınmalıdır. Bu durumda SP-1 transkripsiyon faktörleri ilaçlar için spesifik bir hedef olarak olaya katılır. Antrasiklinlerin DNA sentezinin inhibisyonuna başlangıç veya elongasyon fazını etkileyerek; RNA sentezinin inhbisyonuna ise polimeraz aktivitesini engelleyerek neden olduğu gösterilmiştir. Antrasiklin ile ilgili yer bulan bir diğer mekanizma, ilacın Topoizomeraz II'ye karşı olan aktivitesidir (25,26). DNA interkalasyonundan sonra, DNA interkalasyonu yapmamış antrasiklinlerin Topoizomeraz II ve DNA arasındaki kompleksi stabilize edici rol oynadığı düşünülmektedir. DNA çentikleri kapanamaz ve bu durum G1 ve G2 fazında büyümenin durması nedeniyle sitotoksik olan DNA hasarına yol açar. Doksorubisin ve İdarubisin'in ilave sitotoksik aktivite olarak Topoizomeraz I'i inhibe ettiği gösterilmiştir (27,28).

Antrasiklinler, p53 ve apoptozis

Diğer genotoksik ajanlar gibi, doksorubisinin de p53'ün DNA'ya bağlanmasını indüklediği gösterilmiştir. Apoptozisin bazı formlarında ana rolü üstlenen p53 olduğundan, antrasiklinlerin sitotoksik etkilerini p53 aracılı olarak gösterebileceği öngörülmüştür. Antrasiklinler, p53 ve apoptozis arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar vardır. Her ikisinde de Topoizomeraz II seviyeleri eşit olmasına rağmen, yeterli p53 içeren hücrelerde p53 eksikliği olan hücrelere göre daha fazla DNA kırılması olduğu gözlenmiştir. p53'ün bu aktivitesini Topoizomeraz II'ye bağlanarak ve ligaz aktivitesini inhibe ederek gösterdiği öne sürülmüştür (27,29,30).

Bununla birlikte ilacın klinik dozları, sfingomiyelin hidrolizi ve seramid oluşumu ile bir dizi dönüşümü tetikler. Böylece antrasiklinler p53'e ihtiyaç duymadan da apoptozisi indükleyebilir. Ayrıca, antrasiklinler apoptozisi indüklemek için mitokondriden doğrudan sitokrom C salınımına da neden olmaktadır (31). Bu bilgiler ışığında p53, antrasiklinlerin aktivitesinde bir rol oynamakla birlikte gerekli tek mekanizma değildir.

Serbest radikal oluşumu

Antrasiklinlerin karbon halkasında quinon parçasına bir elektron eklenmesi semiquinon oluşumuna neden olur. Semiquinon, süperoksid anyonu ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen bileşikleri bir oksijen kaybederek tekrar quinona dönüşür. Semiquinon A halkası ve daunozamin arasındaki bağ ile oksitlenir ve bu durum deglikozilasyon ile sonlanır. Oluşan aglikon lipitlerde yüksek çözünürlüğe sahiptir; biyolojik membranlarla interkalasyona girer ve sensitif hedefleri etkileyebilen reaktif oksijen türleri oluşur (32).

Doksorubisinin bir elektron redoks döngüsünün depolardan demir salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Doksorubisin demir ile kompleks oluşturur ve bu kompleks daha potent bir reaktif oksijen türü olan hidroksil iyonu oluşturabilme kapasitesine sahiptir (33).

Bu bulgularla antrasiklin aktivitesinin etki mekanizmasında oksidatif hasarın rol oynadığı söylenebilir. Ancak ölçülebilir düzeyde reaktif oksijen türleri genellikle antrasiklinlerin klinikte kullanılan dozlarından daha yüksek düzeylerde gözlenir, bu nedenle antrasiklin aktivitesinin direkt mekanizması olamaz. Reaktif oksijen molekülleri ölçülemeyecek kadar düşük konsantrasyonlarda apoptozisi indükleyecek sinyal molekülleri olarak davranabilir. Serbest radikalleri içeren bu yolla antrasiklinlerin sitotoksik etkisi açıklanabilir.

Anti-anjiyogenik mekanizma

Antrasiklin, hipoksik insan hücrelerinde hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) transkripsiyonel faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını inhibe etmektedir. HIF-1 α transkripsiyonel aktivitesinin inhibisyonu ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), stromal hücre derive faktörü (SDF1) ve kök hücre faktörü (SCF) ekspresyonu azalır; tümör vaskülarizasyonu ve büyümesi engellenir. Bu nedenle antrasiklinler hücre büyümesini antianjiyogenik yollarla inhibe ediyor olabilir.

Antrasiklinlerin Yan Etkileri (13)

Diğer kemoterapötik ajanlar gibi antrasiklinlerin yan etkileri farklılaşmamış çoğalan normal hücreler üzerine sitotoksik etkilerine bağlıdır. Sık görülen yan etkiler, bulantı, kusma ve alopesidir. Ancak, antrasiklinlerin major toksisitesi kardiyotoksisite ve myelosüpresyondur. Bu durum ilacın kullanımını sınırlar. Doksorubisin ayrıca ciddi doku nekrozuna neden olabilir. Kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetersizliği antrasiklinlerin iki temel kardiyotoksik yan etkisidir. Epirubisin, doksorubisine göre daha az kardiyotoksiktir, fakat kronik kardiyotoksisite riskini tamamen ortadan kaldırmaz.

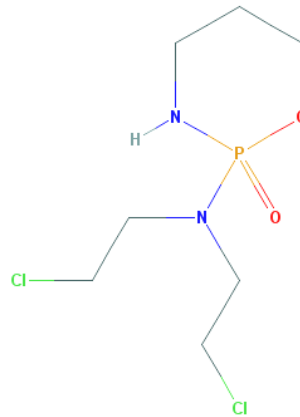
Antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisite geri dönüşümsüzdür ve bu durum özellikle çocuk hastaların iyileştirilebilir malignitelerinin tedavisinde dikkate alınmalıdır. Antrasiklinler ile demir arasındaki etkileşimin potansiyel reaktif oksijen

türleri oluşturarak antrasiklin ile indüklenen kardiyotoksistede rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yüksek dozlarda doksorubisin reçete edilmiş hastalarda kardiyotoksisteden korunmak için bir demir şelatörü olan deksrazoksanın kullanımı onaylanmıştır.

İlaçların uygulama şeklinin değiştirilmesi, toplam dozun sınırlanması, kombinasyon tedavileri ve modifiye antrasiklinlerin sentezi gibi birçok strateji antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisteyi engellemek için uygulanmaktadır.

Siklofosfamid

Siklofosfamid ve ilişkili olduğu nitrojen mustard derivesi alkilleştirici ilaç ifosfamide Norbert Brock tarafından geliştirildi. Brock ve arkadaşları binden fazla oksazafosforin bileşiği sentezlediler. Alkilleştirici nitrojen mustard derivelerinin kimyasal yapılarının bir ön-ilaç geliştirmek için uygun olduğunu fark eden araştırmacılar, sitotoksik etkinin 2-kloroetil grubu aktivitesiyle ilgili merkezi nitrojen atomuna yoğunlaştılar. Sonuç olarak temel nitrojen mustardı toksik olmayan taşıyıcı forma çevirdiler. Bu form bir ön-ilaç idi ve sonradan aktif olarak kanser hücrelerine taşınarak enzimatik olarak aktif toksik formuna dönüştürülüyordu (34). 1959 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından sitotoksik kanser ilacı olarak onaylandı (35). Siklofosfamid'in kimyasal yapısı Şekil 6'de gösterilmiştir (36).



Şekil 6: Siklofosfamid'in kimyasal yapısı

Meme kanseri, Ewing`'s sarkomu, akut myelojenöz lösemi, kronik lenfositik lösemi, kronik myelöjenöz lösemi, pediatrik akut lenfoblastik lösemi, akciğer kanseri, Burkitt lenfoma, Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, multiple myelom, mikozis fungoides, nöroblastom ve over kanseri tedavisi öncelikli kullanım alanlarıdır. Mesane, beyin, servikal, endometrial, testiküler kanserlerde, gestasyonel trofoblastik hastalıklarda, T hücreli kutanöz lenfomada, yumuşak doku sarkomlarında ve Wilm`'s tümöründe de kullanılmaktadır (37).

Siklofosfamidin etki mekanizması

Siklofosfamidin temel etkisi metaboliti olan fosforamid mustarda bağlıdır. Bu metabolit sadece aldehid dehidrogenaz (ALDH) seviyeleri düşük olan hücrelerde oluşur. Fosforamid mustard guanin N-7 pozisyonundaki DNA ipliğinin kendi içinde ve birbiri arasında DNA çapraz bağlarını oluşturur. Bu işlem geri dönüşümsüzdür ve hücreyi apoptozise götürür (38).

ALDH kemik iliği kök hücresinde, karaciğerde ve barsak epitelinde göreceli olarak daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğundan siklofosfamid tipik olarak düşük bir kemoterapi toksisitesine neden olur. ALDH`ler aktif olarak çoğalan bu dokuları fosforamid mustardın ve akroleinin toksik etkilerine karşı korur.

Siklofosfamid immünoterapide faydalı immünomodülatör etkileri artırır. Olası mekanizmalar şunlardır (39):

- Tümör içeren odakta düzenleyici T hücrelerinin (CD4+, CD25+ T hücreleri) eliminasyonu,
- Tip I interferonlar (IFNs) gibi T hücre büyüme faktörlerinin indüksiyonu,
- Tümör reaktif etkili T hücrelerinin artmış bağlanması.

Siklofosfamidin yan etkileri

Siklofosfamid bulantı, kusma, diyare, mesane toksisitesi, mesane kanseri, kemik iliği supresyonu, gonadal supresyon, myelodisplazi, pulmoner fibrozis, hipogamaglobulinemi, fırsatçı enfeksiyonlar, alopesi, ciltte hiperpigmentasyon gibi yan etkilere neden olur (40).

Bulantı ve Kusma

Siklofosfamidin yaygın bir yan etkisi -kusma ile birlikte veya tek başına-bulantıdır. Bu yan etki doza bağımlıdır ve tedaviden 2-4 saat sonra ortaya çıkar. Ondansetron, granisetron, dolasetron benzeri bulantı önleyici ilaçlar ile kontrol altına alınabilir.

Diyare

Siklofosfamid ile oluşan diyarede uygun miktarda elektrolit içeren sıvıların oral olarak alınması yeterlidir. Bazen loperamid, ostreotid veya opiat temelli diyare önleyici ilaçlar ile intravenöz (IV) uygulamalar da gerekli olabilir (41).

Mesane Toksisitesi

Mesane toksisitesi; dizüri, hemorajik sistit ve artmış idrar sıklığı ile kendini gösterebilir. Bu durum hastaların %5-10`unda ve tedavinin başlangıcından itibaren 24 saat içinde görülür. Nadiren bu yan etki birkaç hafta içinde ortaya çıkabilir. Mesane toksisitesi tüm uygulama yollarında görülebilmekle birlikte IV tedavide daha az sıklıktadır. Siklofosfamid alındıktan sonra fosforamid ve akrolein haline gelir. Akrolein mesane toksisitesine neden olur. Mesane toksisitesi içinde hemorajik sistit en tehlikeli olandır. Siklofosfamid günlük 2mg/kg/gün dozunda birkaç yıl alındığında hemorajik sistit insidansı en az %30`dur. Sabah dozu ile birlikte sıvı alımı artırılarak idrar dilüe edilir ve böylece yan etki riski azaltılabilir. (42).

Mesane Kanseri

Siklofosfamid günlük 2mg/kg/gün dozunda uzun dönem alındığında mesane kanseri insidansı en az %6`dır. Bu yan etki, ilaç kesildikten birkaç yıl sonra da ortaya çıkabilir. Bu nedenle uzun dönem günlük siklofosfamid almış hastaların mesane kanseri açısından süresiz olarak takip edilmesi gereklidir (42).

Kemik İliği Supresyonu

Siklofosfamidin önemli yan etkilerindendir. Siklofosfamid kaynaklı kemik iliği baskılanması ile; beyaz kan hücrelerinde azalma, enfeksiyona artmış eğilim, anemi, burun, cilt ve membranlardan kanama ortaya çıkabilir. Bu nedenle tedavi sırasında kan sayımı takibi gereklidir (43).

Gonadal Supresyon

Siklofosfamidler gonadal supresyon ile kalıcı olarak azospermi veya anovulasyona neden olabilir. Kalıcı infertilite olabileceği tedavi öncesi dikkate alınmalıdır (44).

Myelodisplazi

Hematopoetik kök hücre hastalığı kronik siklofosfamid kullanan hastaların %2`sinde gözlenir (45).

Pulmoner Fibrozis

Siklofosfamid, akciğer fibrozisi ile sonuçlanabilen sporadik interstisyel pnömoniye neden olabilir (46).

Hipogamaglobulinemi

Siklofosfamid nadir olarak hipogamaglobulinemiye neden olur. Bu durum enfeksiyonlara eğilimi arttıran nedenlerden biridir (47).

Fırsatçı Enfeksiyonlar

Glokokortikoid tedavisi kullanmayan ve beyaz küre sayısı 3000/ μ l`nin üzerinde olan hastalarda siklofosfamid tedavisi ile hayatı tehdit edecek düzeyde fırsatçı enfeksiyonların görülme olasılığı düşüktür. Ancak beyaz küre seviyeleri normal sınırlarda olsa da *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonu ve bazı mantar enfeksiyonları glukokortikoid kullanan hastalarda izlenebilir (48).

Alopesi

Siklofosfamid tedavisinden 2-3 hafta sonra başlar. Düşük doz kullanımlarda belirgin alopesi nadir olarak görülür. Saç folikülleri etkilenir ve skar bırakmayan yaygın alopesi görülür. Birçok vakada tedavi kesildikten sonra şikayetler geriler. (49).

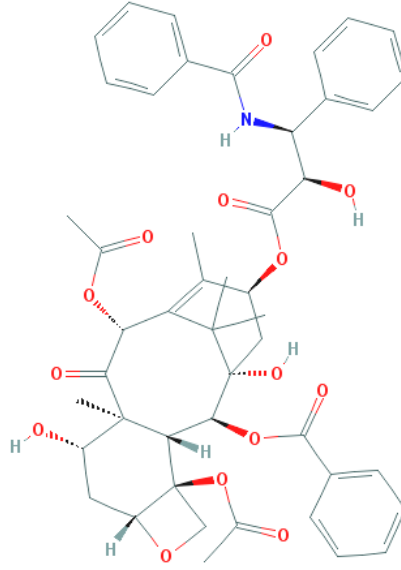
Hiperpigmentasyon

Siklofosfamid melanin pigmenti üretimini indükleyerek ciltte yaygın hiperpigmentasyona neden olur (50).

Paklitaksel

Monroe E. Wall ve Mansukh C. Wani tarafından 1967 yılında *Taxus brevifolia* kabuğundan Taxol olarak isimlendirdikleri bir mitotik inhibitör izole edildi. Daha sonraları Taxol`ün yarı sentetik ortamda bir mantar endofiti tarafından üretildiği keşfedildi. Bu mantar endofiti Pacific Yew ağacından izole edildi (51).

Paklitaksel, over, meme, akciğer ve pankreas kanseri gibi solid tümörlerin ve Kaposi Sarkomu`nu da kapsayan bir grup onkolojik hastalığın tedavisinde kullanılır (52). Paklitaksel ile dosetaksel taksanlar grubunu oluşturur. Taksanlar, genel olarak hücre bölünmesi için gerekli olan mikrotübüllerin fonksiyonunu bozar, yani mitotik inhibitörlerdir. Paklitaksel`in kimyasal yapısı Şekil 7`de gösterilmiştir (53).



Şekil 7: Paklitaksel'in kimyasal yapısı

Taksanların Etki Mekanizması (54)

Hücre Büyümesi, Farklılaşması ve Prolifeasyonu Üzerine Etkisi

Taksanlar, hücre büyümesi, farklılaşması ve prolifeasyonu üzerine etkili olduğu bilinen ve sıklıkla tercih edilen anti-kanser ilaçlarıdır. Temel etki mekanizması hücre bölünmesinin inhibisyonu, kromatid seperasyonu ve sonunda hücre ölümüdür. Mitoz sürecini dondurduklarından mitotik inhibitörler veya mikrotübül inhibitörleri olarak bilinirler.

Çeşitli Genlerin İndüksiyonu

Taksanların hücrede bütün genetik spektrumu ve tümör nekrosis faktör α (TNF- α) ve interlökinler gibi sitokinleri, apoptozisi, inflamasyonu, aktif transkripsiyon yollarını indüklediği ile ilgili kanıtlar mevcuttur (55).

Hücre Döngüsü ve Apoptozis

Taksanların apoptozis ile ilgili sonuçları *in vitro* ve *in vivo* olarak çalışılmıştır. Mikrotübüllere bağlanma, mikrotübül stabilizasyonu, depolimerizasyonun inhibisyonu, G2/M fazına müdahale gibi etkiler gösterir (56). Bu durum hücre döngüsünü prometafazdan metafaza geçiş evresinde engeller.

Anjiyogenez inhibitörleri

Taksanların mikro damarlarda bozulmaya neden olduğu birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Genellikle VEGF, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve interlökin 8 (IL-8)'i inhibe eder; E-katedrin ve non-metastatik gen 23 (nm23) 'ü regüle ederler. Bu yolla anjiyogenezi baskırlar, tümör içi mikro damar yoğunluğunu (MVD) azaltırlar, spontan metastazları, lenf nodu metastazını ve melanomlarda anjiyoproliferatif lezyonları engellerler (57).

Taksanların Yan Etkileri

Taksanların en sık görülen yan etkileri saç kaybı, kas ve eklem ağrısı ve diyaredir. Kullanımı sırasında enfeksiyon riski artmıştır ve gebelikte kullanımı infantta sorunlara neden olabilir. Beyaz küre, kırmızı kan hücresi ve trombositlerde geçici azalmalar görülebilir. Bulantı, kusma, periferik nöropati ve hipersensitivite reaksiyonları izlenebilir. Ayak ve ayak bileği ödemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, infüzyon sonrası ilk 3 saat içinde düşük kan basıncı, cilt reaksiyonları, tırnak değişiklikleri, over hasarı ile ortaya çıkan kadın infertilitesi ise daha az sıklıkta izlenen yan etkilerdir. Bu yan etkilerin başlangıcı ve süresi öngörülebilir. Birçok yan etki geri dönüşümlüdür ve tedavi tamamlandıktan sonra düzelir (58-60).

Nöropatik Semptomlar

Diğer nöropatik semptomlar kadar sık görülme de nöropatik ağrı bildirilen en ciddi semptomlardan biridir. Uyuşma ve denge kaybı gibi ağrısız semptomlar

daha sık görülmekle birlikte nöropatik ağrı taksan kullanan hastalarda sorun olarak kalır. Nöropatik ağrı tedavisi için epileptik nöbet tedavisinde kullanılan ilaçlar, antidepresanlar ve topikal analjezik gibi birçok seçenek mevcuttur. Nöropatik ağrının agresif tedavisi fiziksel performansı ve duygusal iyilik halini geliştirebilir (61,62). Bu grup tedavilerde izlenen ağrının karakteri keskin, batıcı, yanıcı, elektrik hissi oluşturan, karıncalanma şeklinde tanımlanmıştır. Ağrı şikayeti olan ve taksanlar gibi nörotoksik kemoterapi kullanan hastalarda nöropatik ağrı düşünülmeli ve agresif ağrı tedavisi planlanmalıdır (63).

Uyuşma ve Karıncalanma

Ellerde daha belirgin olmak üzere uyuşma ve karıncalanma düşmelere, yanıklara ve diğer yaralanmalara neden olabilir. Bu riskler nedeniyle hastaların bilgilendirilmesi ve eğitimi hasta güvenliği açısından katkı sağlar. Uyuşma ve karıncalanma geceleri daha belirgindir. Dinlenme esnasında artan bu semptomların tedavisi ve uyku kalitesinin artırılması gereklidir (64,65).

Soğuk Hassasiyeti

Paklitaksel kullanan hastalarda yaygın soğuk hassasiyeti daha sıklıkla görülürken; dosetaksel kullananlarda üst ve alt ekstremitelerde daha sık olmak üzere bölgesel soğuk hassasiyeti görülür. Soğuk hassasiyeti akşamları daha belirgindir. Kemoterapi tarafından indüklenen polinöropati ile ilişkili olarak soğuk hassasiyeti genellikle oksaplatinin akut nörotoksik etkisi ile oluşur. Saç ve kilo kaybı ile hareket azalması da soğuk hassasiyetine katkı sağlar.

Kas ve Eklem Ağrıları

Paklitaksel ve dosetaksel kullanan hastalarda kas ve eklem ağrısı en sık görülen yan etkilerdir. Özellikle paklitaksel alan hastalarda bu semptom kemoterapiden sonra daha ciddi olma eğilimindedir. Akut yan etki olarak ortaya çıktığında uygun analjezikler ile ağrı kontrolü sağlanır (66,67).

Kas Zayıflığı ve Denge Bozukluğu

Kas zayıflığı ve denge bozukluğu sıklıkla bildirilen yan etkilerdir. Hastalar bacaklarda daha belirgin, kollarda daha az belirgin olmak üzere güçsüzlük tarif ederler. En ciddi güçsüzlük ellerde ve ayaklardadır. Eşlik eden hastalıklar, malignitenin evresi, zayıflık ve ilerleyen yaş kas zayıflığı ve denge kaybını etkiler.

KARDİYOTOKSİSİTE

Antrasiklinler ve Kardiyak Toksikite

Antrasikline bağlı kardiyotoksikite hücre içi birçok farklı organeli etkiler (6). Sarkolemmada sitoplazmik enzimlerin fazla olması, anormal sodyum iyonu ile aminoasit transportu ve bozulmuş lektin reseptör agregasyonu gibi bulgular tanımlanmıştır (2). Öne çıkan mekanizma antrasiklinlerin yavaş kalsiyum kanalları aracılığıyla uyardıkları ve sitoplazmada anormal kalsiyum birikimine yol açan kalsiyum transportundaki bozukluktur (3). Lizozomal enzim aktivitesi ve lizozom boyutundaki değişiklikler sarkolemma hasarından önce ortaya çıkar. Mitokondriyal membran antrasikline bağlı kardiyotoksikitesinin ana hedefidir. Bu durum, mitokondride şişme, lizis, krista bütünlüğünün bozulması ve mitokondri içi kalsiyum içeren cisimler ile kendini gösterir (68). Antrasiklinler ile oluşan mitokondriyal toksikitenin temel etkisi ise kalsiyum içeriğinin artması ve ATP sentezinin inhibisyonudur (69). Bu duruma ek olarak sarkoplazmik retikulum ve terminal sisternalarda bulunan kanallarda kalsiyum salınımını arttırarak kontraktıl fonksiyonları bozar (70). Antrasiklinler kalp kasında miyofibril kaybına neden olabilecek şekilde aktin, troponin, miyozin hafif zincir, kreatin kinaz ile ilgili gen ekspresyonunu in vivo ve in vitro ortamda selektif olarak baskılar (71,72). Patolojik olarak interstisyel fibrozis, miyosit hipertrofisi ve kaybı, sarkoplazmik retikulum ve mitokondride şişme izlenir (73). Antrasiklinlerin hücrede serbest radikal oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı yönünde kanıtlar vardır. Kalpte glutatyon, katalaz, süperoksit dismutaz gibi detoksifiye edici maddeler azdır ve bu nedenle

kalbin serbest radikal aracılı hasara eğilimi diğer organlara göre fazladır. Antrasiklinlere bağlı kardiyak hasarın oluşma sürecinde, demir (Fe^{3+}) ile ilgili nonferritin kaynakların varlığı ve ikincil alkol metabolitlerinin oluşumu, demir (Fe^{2+}) delokalizasyonunun kritik belirteçleridir. Hücre içindeki demirin kofaktör olarak kullanıldığı bu süreçte süperoksit serbest radikali oluşmaktadır (71,74). Kümülatif doz 200 mg/m^2 iken bile miyofibril kaybı, vakuolizasyon gibi morfolojik değişiklikler ortaya çıkabilir (75). Endojen antioksidanlar, kardiyak glutatyon ve süperoksit dismutaz (SOD) azalır; serbest radikallerin arttığı, antioksidanların azaldığı bu süreç kardiyomiyopati ve kalp yetersizliğine eğilim oluşturur (2,76).

Akut kardiyotoksisite, antrasiklin uygulanan hastaların yarısından azında görülür. Kardiyak ritm bozuklukları ilaç uygulanırken veya ilk birkaç saat içinde ortaya çıkar. Taşikardi, ekstra atımlar (supraventriküler, ventriküler), QRS voltajında azalma ve QT uzaması sıklıkla izlenen patolojilerdir (77,78). Doksorubisin uygulanan çok az sayıda hastada ilaç uygulandıktan hemen sonra kardiyak aritmi kaynaklı ölüm meydana gelmiştir Doksorubisin uygulanan bir lösemi hastasında elektrolit dengesizliğine bağlı ani ölüm bildirilmiştir (79,80).

Birkaç gün ile birkaç hafta arasında ortaya çıkan subakut toksisite en sık toksik miyokardit ve perikardit olarak kendini gösterir. Kronik toksisite ise antrasiklinlerin sürekli kullanımına bağlı olarak tedaviden sonra birkaç hafta ile aylar içinde ortaya çıkar ve sıklıkla kalp yetersizliği, kardiyomegali, daha az sıklıkla akciğer ödemi ve şok olarak görülür. Antrasiklin kemoterapisi sonrası birkaç yıl sonra ortaya çıkabilen bulgular ise geç toksisite olarak tanımlanır ve aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüm olarak izlenir (77,81,82).

Kemoterapi ilaçları ile oluşan kardiyak toksisiteyi sınıflamak için, kalıcı hasara neden olan (Tip 1) ve kalıcı olmayan hasara neden olan ilaçlar (Tip 2) olarak bir sınıflama önerilmiştir. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite için risk faktörleri Tablo 1`de özetlenmiştir; kanser tedavileri ile ilişkili kardiyak disfonksiyonların özellikleri Tablo 2`de özetlenmiş; geri dönüşümsüz hasar ve geri gönüşümlü disfonksiyon ile ilgili klinik algoritma Şekil 8`de paylaşılmıştır.

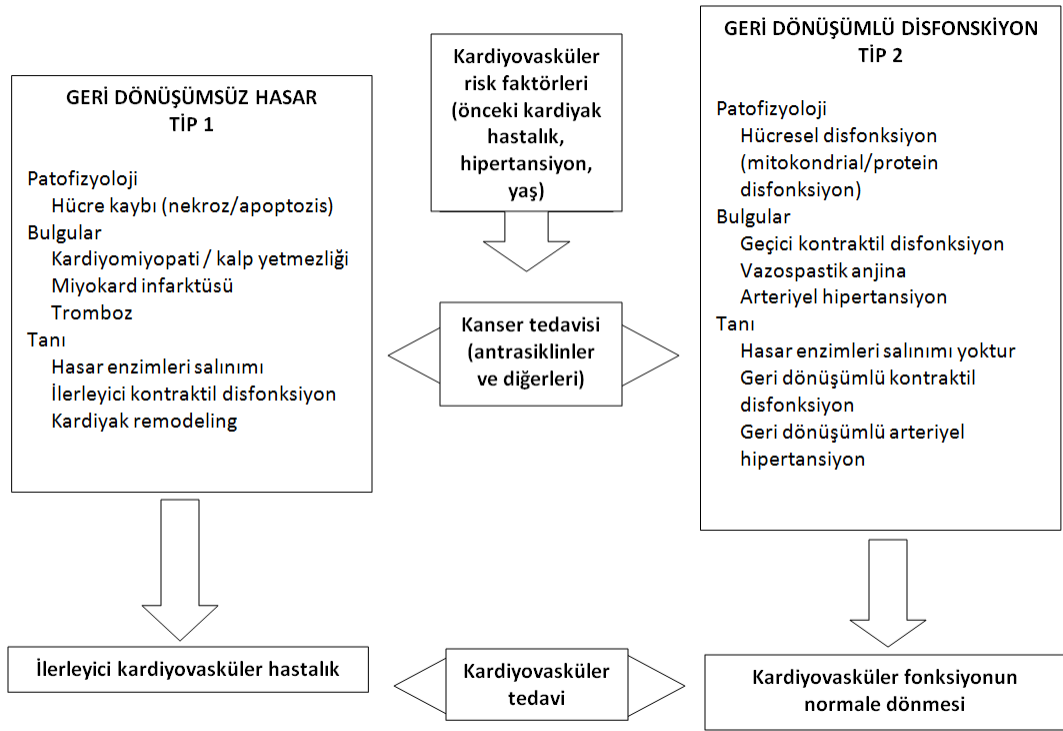
Tablo 1. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksosite için risk faktörleri (5,83,84)

Hasta ile ilişkili risk faktörleri	İlaç ile ilişkili risk faktörleri
-Yaş (15 yaş altı, 65 yaş üstü) -Diyabet -Kadın cinsiyet -Beslenme bozukluğu -Eşlik eden hipertansiyon ve diğer kalp hastalıkları -Kalbi içine alan radyoterapi uygulaması	-Yüksek tek doz bolus veya kısa süreli intravenöz infüzyonlar -Daha önce antrasiklin uygulanmış olması -Siklofosfamid, mitomisin-C, mitramisin, etopozid, sisplatin veya yüksek doz metotreksat ile birlikte kullanım -Günlük 50 mg/m ² üzerindeki dozlar -Kümülatif dozun 500-550 mg/m ² 'yi açması

Tablo 2. Kanser tedavilerine bağlı kardiyak disfonksiyonların özellikleri (85)

Kanser tedavilerine bağlı kardiyak disfonksiyon Tip 1 ve Tip 2'nin özellikleri		
	Tip 1	Tip 2
Karakteristik ajan	Dokсорubisin	Trastuzumab
Klinik gidiş ve anti-remodeling tedaviye (β bloker, ACE inhibitörü) karakteristik cevap	Alta yatan hasar kalıcı ve geri dönüşümsüz; aylar ve yıllar içinde görülen rekürrens sonraki kardiyak strese bağlı olabilir	Kesildikten sonra 2-4 ay içinde yüksek iyileşme eğilimi (başlangıç kardiyak duruma yakın) (geri dönüşümlü)
Doz etkisi	Kümülatif, doza bağımlı	Doza bağımlı değil
Yeniden uygulamaların etkisi	Yüksek olasılıkla ilerleyici tekrarlayan disfonksiyon; kalp yetersizliği veya ölümlle sonuçlanabilir	Yeniden uygulamaların göreceli olarak güvenli olduğu ile ilgili artan kanıt düzeyi
Ultra yapısal anormallikler	Vakuoller, myofibriller düzensizlik, nekroz	Belirgin yapısal anormallik yok.

ACE, Angiotensin-converting enzyme.



Şekil 8: Geri dönüşümsüz hasar ve geri dönüşümlü disfonksiyon (86) (Sulter ve ark, 2013`den Türkçe`ye çevrilmiştir)

Antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisitenin açıklanabilmesi için; Serbest radikallerin, aşırı kalsiyum yükünün, prostaglandin ve trombosit aktive edici faktörlerin, histaminin, ilaçların metabolitlerinin ve immün sistemin olası etkileri ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür (5).

Siklofosfamid ve Kardiyak Toksikite

Özellikle yüksek doz siklofosfamid alan hastalarda kardiyak toksisite görülebilir. Yüksek doz günlük 60 mg/kg veya birkaç gün boyunca 120-270 mg/kg olarak tanımlanabilir. Kardiyak toksisite gelişimini arttıran diğer risk faktörleri göğüs veya mediastene radyoterapi yapılmış olması, antrasiklin uygulaması, eşlik eden ve normalde kardiyotoksik olarak kabul edilmeyen kemoterapi ilaçlarının (karmustin, sitarabin, 6-tioguanin) uygulanması (87) ve sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon

fraksiyonunun %50'nin altında olması) bulunmasıdır (88). Kardiyotoksisite mekanizması olarak endotel tabakasının, siklofosfamidin aktif metaboliti olan fosforamin mustard tarafından direkt hasar görmesi öne sürülmüştür (88,89) Antrasiklinlerden farklı olarak, siklofosfamidin neden olduğu kardiyotoksisite kümülatif değildir (87,88,90). Antrasiklinin kümülatif dozu ile aylar veya yıllar sonra ortaya çıkan antrasiklin kardiyotoksisitesinin tersine siklofosfamid kardiyotoksisitesi daha erken ortaya çıkar (91). Toksisite 100 mg/kg toplam dozda geçici EKG değişiklikleri ve kardiyak enzimlerin asemptomatik elevasyonundan, 4 günün ve 144 mg/kg üzerindeki dozlarda hayatı tehdit eden miyokardit ve miyokardiyal nekroza kadar uzanır. Klinik olarak, dispne, takipne, sıvı retansiyonu, artmış sistemik venöz basınç ve şok izlenebilir. Kardiyotoksisite sonucunda hastalarda kalp yetersizliği, aritmiler, geri dönüşümsüz kardiyomyopati, perikardit veya ölüm görülebilir. Kardiyotoksisite durumunda destek tedavisi uygulanır (87,91).

Paklitaksel ve Kardiyak Toksisite

Paklitaksel ventriküler aritmiler, bradikardi, farklı derecelerde atriyoventriküler bloklar ve kardiyak iskemiye içeren geniş bir yelpazede kardiyak sorunlara neden olur. Bu sorunlar birçok hastada ciddi sekel ile sonuçlanmamakla birlikte, sadece doksorubisinin tek başına neden olduğundan daha yüksek kardiyak toksisite nedeniyle doksorubisin-paklitaksel kombinasyonunun kullanımı sınırlanmaktadır (92).

Kanser tedavisinde kullanılan diğer birçok molekülün kardiyovasküler sistem üzerinde yan etkileri tanımlanmıştır. Bazı kanser tedavilerinin kardiyovasküler yan etkilerinin özeti Tablo 3`te verilmiştir (86).

Tablo 3: Bazı kanser tedavilerinin kardiyovasküler yan etkilerinin özeti (86) (Sulter ve ark, 2013`den Türkçe`ye çevrilmiştir)

Kardiyak cevap	İlaç	Sıklık	Mekanizma	Geri dönüş
Kontraktıl disfonksiyon, kalp yetersizliği	Antrasiklin	Doza bağlı	Miyosit ölümü	Minimal
	Siklofosfamid	Nadir	Miyokardit	Kısmen
	Sisplatin	Nadir	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Trastuzumab	Değişken *	Kontraktıl protein disfonksiyonu	Yüksek
	Lapatinib			Bildirilmiş
	Bevasizumab	Düşük	Hipertansiyon ?	Bildirilmiş
	Sunitinib	Düşük	Mitokondrial disfonksiyon	Kısmen
	Sorafenib	Nadir		Bilinmiyor
	Imatinib	Nadir	Mitokondrial disfonksiyon	Yüksek
Arteriyel hipertansiyon	<i>Tüm anjiyogenez inhibitörleri</i>	Orta, doza bağlı	Endotelial disfonksiyon	Bilinmiyor
Miyokardiyal iskemi	Pirimidin analogları	Orta	Direkt vazospazm	İnfarkt yoksa yüksek
Tromboembolizm	Sisplatin	Orta	Endotelial disfonksiyon	Değişken
	<i>Tüm anjiyogenez inhibitörleri</i>	Orta		Değişken
Aritmi/QT uzaması	Arsenik trioksit	Orta	HERG K+ blokajı	Yüksek
	Lapatinib	Nadir	HERG K+ blokajı	Bilinmiyor
	Sunitinib	Nadir	HERG K+ blokajı	Bilinmiyor
	Nolitinib	Nadir	HERG K+ blokajı	Bilinmiyor
	Dasatinib	Nadir	HERG K+ blokajı	Bilinmiyor

* Antrasiklinler ile kullanıldığında sıklık artar.

** Kardiyak K kanalı

KARDİYAK TOKSİSİTENİN TANI VE TAKİBİ

Elektrokardiyografi (EKG)

Antrasiklinler başta olmak üzere kardiyotoksik kemoterapötiklerin uygulanması sırasında ve sonrasında EKG`de ST segmenti ve T dalga değişiklikleri, QRS voltajında azalma, QT intervalinde uzama, ventriküler - supraventriküler taşikardiler, dal blokları, QRS süresinde uzama gibi değişiklikler bildirilmiştir (93).

Kanser Hastalarında Kardiyak Yapı ve Fonksiyonun Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi

Ekokardiyografi, kanser tedavisine hazırlanan, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında hastaların kardiyak görüntüleme değerlendirmesinin köşetaşdır. Kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir, çok yönlü, radyasyon maruziyeti olmayan ve güvenli bir değerlendirme sağlar. Sağ ve sol ventrikül boyutları ile istirahat ve stres sırasında sistolik ve diastolik fonksiyonların değerlendirmesinin yanında kalp kapaklarının, aortun ve perikardiumun da değerlendirilmesine olanak sağlar (8).

Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği kardiyo-onkoloji ekokardiyografi protokolü Tablo 4`de verilmiştir (94).

Tablo 4: Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği kardiyolojik ekokardiyografi protokolü

Önerilen kardiyolojik ekokardiyogram protokolü
Standart transtorasik ekokardiyografi -ASE/EAE kılavuzları ve IAC-Echo ile uyumlu olarak
2B strain görüntüleme yapılması -Apikal üç-, dört-, ve iki-boşluk görüntü * ≥ 3 kardiyak siklus -Aynı 2B çerçeve hızında ve görüntüleme derinliğinde simultane olarak elde edilen görüntüler * 40 ile 90 çerçeve/sn arası çerçeve hızı veya kalp hızının $\geq 40\%$ çerçeve hızı -Aortik VTI (aort ejeksiyon zamanı)
2B strain görüntüleme analizi -Segmental ve global strain ölçümü (GLS) -Quad format apikal görüntü ile segmental strain eğrilerinin görüntülenmesi -Global strainin bull's-eye çizimi ile görüntülenmesi
2B strain görüntüleme güçlükleri -Ektopi -Solunum döngüsü
3B görüntüleme yapılması -Sol ventrikül hacmi ve LVEF hesaplaması için apikal dört boşluk -Mekansal ve zamansal çözünürlüğü optimize eden tek ve multipl atımlar
Raporlama -IV infüzyon ile ilgili ekokardiyografi zamanlaması (öncesi ve sonrası gün sayısı) -Vital bulgular (BP, HR) -3B LVEF/2B biplan Simpson yöntemi -GLS (ekokardiyografi cihazı yazılımı ve versiyonu) -GLS bulunmaması durumunda medial ve lateral s' ve MAPSE ölçümü -RV: TAPSE, s', FAC

BP, kan basıncı; FAC, fraksiyonel alan değişimi; IAC-Echo, Intersocietal Accreditation Commission Echocardiography - Ekokardiyografi Akreditasyon Komisyonu; MAPSE, mitral anüler düzlem sistolik hareketi; TAPSE, triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; RV, sağ ventrikül; VTI, hız-zaman integrali; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; s', pik sistolik hız

Yetişkin Hastalarda Kanser Tedavisi Sırasında ve Sonrasında Görüntüleme için Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği Uzman Konsensusu

Kanser Hastalarında Kardiyak Yapı ve Fonksiyonların Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

LV sistolik fonksiyonu

-Ekokardiyografi kanser tedavisi öncesi, tedavi sırasında ve sonrasında hastaları değerlendirmek için seçilecek yöntemdir.

-LVEF`nin doğru hesaplanması ekokardiyografi laboratuvarında mevcut olan en iyi yöntem ile yapılmalıdır [ideal olanı 3 boyutlu ekokardiyografi (3BE)].

-2 boyutlu ekokardiyografi (2BE) kullanırken seçilmesi gereken yöntem modifiye biplan Simpson tekniğidir.

-LVEF, duvar hareketi skor indeksi hesaplanarak kombine edilmelidir.

-Speckle tracking ekokardiyografi ile global longitudinal strain bakılmıyorsa LV longitudinal fonksiyonunun M-mod ekokardiyografi ile mitral anüler hareket ve/veya nabız dalga doku doppler görüntüleme ile mitral anulusun tepe sistolik hızı (s⁻¹) kullanılarak ölçülmesi önerilir.

-2BE ile değerlendirilen LVEF, LV kasılabilirliğindeki küçük değişiklikleri tespit etmede sıklıkla başarısız olur.

LV diyastolik fonksiyonu

Diyastolik değişkenler kanser tedavilerine bağlı kardiyak disfonksiyon (KTBKD) için prognostik olarak tanımlanmamasına rağmen, diyastolik fonksiyon derecelendirilebilir ve LV dolum basınçları noninvaziv olarak ölçülebilir.

RV fonksiyonu

Kemoterapi alan hastalarda RV disfonksiyonunun prognostik değeri gösterilememişse de olası RV tutulumu açısından RV fonksiyon ve yapısı nicel olarak değerlendirilmelidir.

Kapak hastalığı

-Kemoterapi alan hastalarda kalp kapakları dikkatle değerlendirilmelidir.

-Başlangıçta olan veya kemoterapi sırasında değişen kapak bulguları olan hastalar kapak yapısı ve fonksiyonu açısından tedavi sırasında ve tedavi sonrasında dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Perikardiyal hastalık

-Onkolojik hastalarda perikardiyal hastalık kardiyak metastaz veya kemoterapi/radyoterapi sonucu olabilir.

-Perikardiyal efüzyon standart metodlar ile ölçülüp derecelendirilmelidir.

-Özellikle malign efüzyonu olan hastalarda kardiyak tamponadın ekokardiyografi ve Doppler bulguları araştırılmalıdır.

-Kalbin primer tümörlerinin değerlendirilmesinde veya konstriktif perikardit tanısı iyi bir ekokardiyografik incelemeye rağmen belirsizse Kardiak Manyetik Rezonans (CMR) akla getirilmelidir.

3BE

-3BE, LV fonksiyonunu izlemede ve KTBKD`yi tespit etmekte önerilen eko tekniğidir. Kemoterapi alan kanser hastalarında 2BE`ye kıyasla; normalin alt

sınırının altındaki LVEF'i daha iyi saptaması, daha iyi tekrarlanabilmesi ve daha az zamansal değişkenliğin olması avantajlardır.

-Maliyet, ulaşılabilirlik, görüntü kalitesine yüksek güven ve operatörün eğitimli olması onkoloji pratiğinde yaygın olarak kullanımını engellemektedir.

Kontrast ekokardiyografi

-Endokardiyal "drop out" oluşan kemoterapi hastalarında miyokardiyal kontrast maddelerinin kullanımını potansiyel olarak kullanışlıdır.

-Mevcut önerilere göre, kontrastsız apikal görüntülerde birbirini izleyen 2 LV segmenti iyi bir şekilde görüntülenemediğinde kontrast kullanılabilir.

Stres ekokardiyografi

-Stres ekokardiyografi, iskemiye neden olabilecek tedavi (florourasil, bevasizumab, sorafenib ve sunitinib) alacak olan, elektrokardiyografinin yorumlanamadığı ve egzersiz yapamayanlarda, test öncesi KAH açısından orta veya yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabilir.

-Stres ekokardiyografi KTBKD bulguları olan hastaların kontraktil rezervinin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Subklinik LV Disfonksiyonunun Tespit Edilmesi

-Başlangıçta veya antrasiklin tedavisi sonrasında azalmış LVEF, izlemde yüksek oranlarda kardiyak olaylar ile ilişkilidir.

-LV diyastolik fonksiyonlardaki değişikliklerin sistolik fonksiyondaki değişikliklerden önce olduğu öne sürülse de, eldeki kanıtlar bunun ilerde oluşabilecek KTBKD'yi öngördüğünü desteklememektedir.

-Miyokardiyal deformasyon (strain) doku Doppler görüntüleme veya iki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi (2B-STE) kullanılarak ölçülebilir. Açık bağımlılığı olmaması nedeniyle 2B-STE tercih edilir.

-Subklinik LV disfonksiyonunun tespit edilebilmesinde deformasyonun en uygun değişkeni global longitudinal strain'dir.

-İdeal olanı, kemoterapi sırasındaki ölçümlerin başlangıç değerleri ile karşılaştırılmasıdır. Başlangıç strain ölçümleri olan hastalarda global longitudinal strain değerinde başlangıç değerine göre <math><8\%</math>lik göreceli azalma anlamlı görünmezken başlangıç düzeyinden >math>15\%</math> azalma büyük olasılıkla anormaldir.

-Kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda troponinlerde artış olması toksisitenin erken tespit edilmesi için duyarlı bir ölçümdür.

-Troponinlerin aksine, natriüretik peptitlerin artmış dolun basınçlarını yansıtması olası iken KTBKD'nin erken tanınmasında uygun değildir.

-Bütüncül bir yaklaşım gelecekteki KTBKD'yi öngörmek açısından değerlidir.

-Bazı çalışmalar, çeşitli ajanların (deksrazoksan, β -blokerler, anjiyotensin reseptör blokerleri ve statinler) KTBKD'den korunma ve erken tedavi için yardımcı olabileceğini göstermiştir. Ancak mevcut verilerle kesin önerilerde bulunulamaz.

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

-LVEF'nin MUGA ile hesaplanmasının tekrarlanabilirliği yüksektir. Temel sınırlılıklar radyasyon maruziyeti ve perikardiyal hastalık, valvüler kalp hastalığı ile RV fonksiyonu hakkında bilgi verememesidir.

-LV ve RV hacimleri ve LVEF'nin değerlendirilmesinde CMR referans standarttır. Temel kısıtlılığı sınırlı olarak bulunmasıdır. Kemoterapiye devam etmemenin düşünüldüğü ve/veya LVEF'nin ekokardiyografik veya equilibrium

radyonüklid anjiyokardiyografi (ERNA) ile hesaplanması konusunda şüphe olduğu durumlarda kısmen kullanışlıdır.

-Elektromanyetik interferans akılda tutularak CMR güvenliği için standart önlemler alınmalıdır. Meme kanseri hastalarında meme rekonstrüksiyonu için yerleştirilen doku genişleticiler tehlike oluşturabilir.

-Farklı tekniklerin farklı normal referans değerlere sahip olduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle başlangıçta, takip çalışmalarında ve kanser tedavisi sonrasında aynı teknikler uygulanmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2013 yılının Ocak ve Aralık ayları arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda retrospektif olarak yapıldı. Kardiyotoksik kemoterapi uygulanmış ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm kanser hastaları değerlendirmeye alındı.

Çalışma Grubu

Çalışma grubu Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji ve Kardiyoloji bölümleri tarafından oluşturuldu. Diyastolik disfonksiyon ve atriyal aritmi için risk faktörü olmayan intravenöz 240 mg/m² adriamisin, 2400 mg/m² siklofosfamid, 960 mg/m² paklitaksel almış olan meme kanseri hastaları çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma Kriterleri

- İskemik kalp hastalığı olan hastalar
- Valvüler kalp hastalığı olan hastalar
- Hipertansiyonu olan hastalar
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %50'nin altında olan hastalar
- Akut veya kronik böbrek yetmezliği (serum kreatinin >1.5 mg/dl) olan hastalar
- Karaciğer hastalığı (bilirubin >2 mg/dl veya Aspartat aminotransferaz (AST) değerinin normalin üst sınırınının 2 katından fazla olması) olan hastalar
- Sağ kalım olasılığı 1 yılın altında olan hastalar
- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olan hastalar
- Kayıtlarında tedavi sonrası konvansiyonel 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografi verileri eksik olan hastalar
- Radyoterapi almış olan hastalar
- Ekokardiyografi görüntüleri yetersiz olan hastalar

Değerlendirme

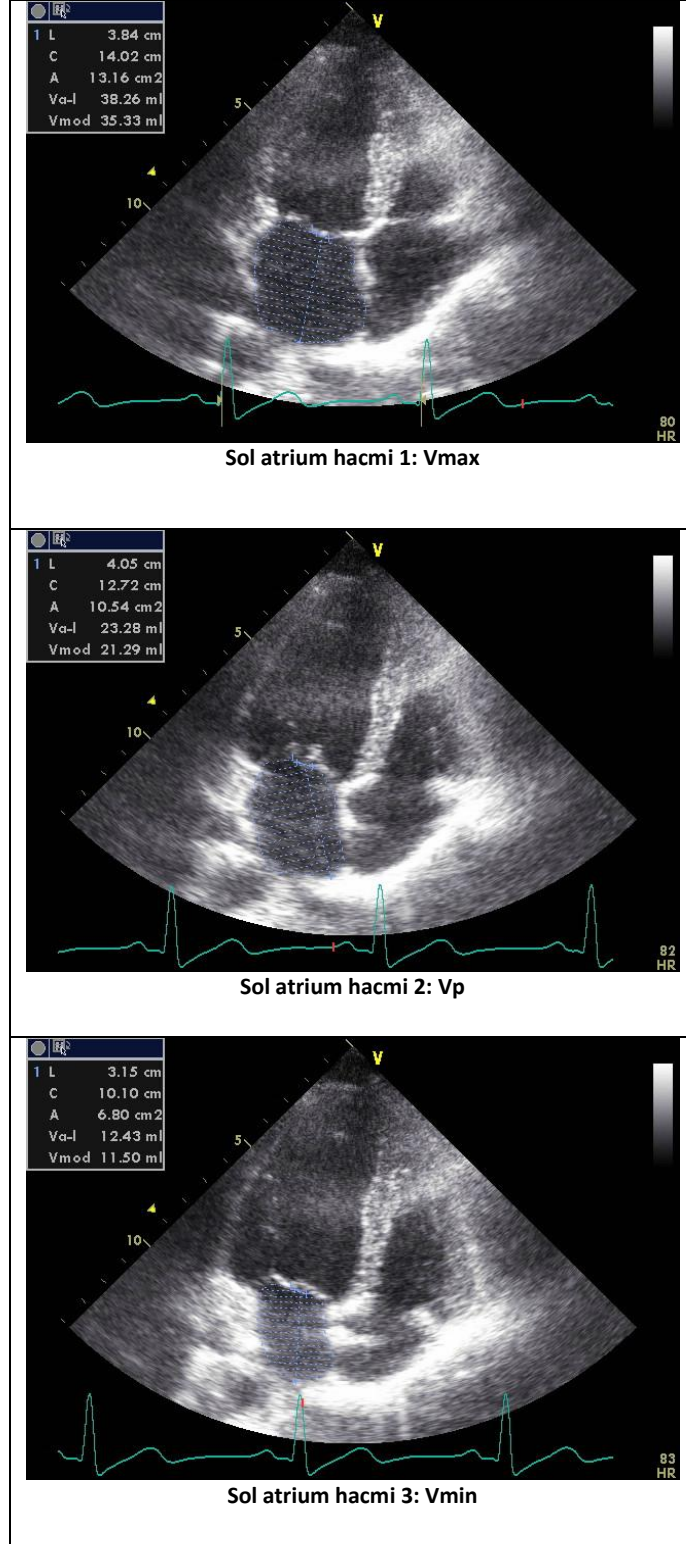
Çalışmaya dahil edilen hastaların kemoterapi sonrası yapılmış olan ekokardiyografik parametreleri geçmişe yönelik taranarak değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri ile ilgili bilgiler Onkoloji poliklinik dosyalarından elde edildi. Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden seçildi. Vücut ağırlığı (kg) ve boy (cm) değişkenleri ile vücut yüzey alanı (VYA-m²) hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile atriyal elektriksel ve mekanik fonksiyonları, sol lateral dekübit pozisyonda 2,5-4 MHz prob ile konvansiyonel iki boyutlu, konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi (Vivid 7 Doppler ekokardiyografi ünitesi - GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) yapılarak değerlendirildi. Ekokardiyografi sırasında devamlı EKG kaydı alındı. LV iç akım nabızlı doppler incelemesi apikal dört boşluk pencerede, örnek hacim mitral kapak uçlarının arasına konularak yapıldı. Doku doppler ölçümleri mitral anulusun septal ve lateral kenarlarından alındı ve ortalamaları hesaplandı. Sol atriyum hacimleri apikal dört boşluk pencerede diskler yöntemi ile ölçüldü ve vücut yüzey alanına (VYA) indekslendi. Sistolik fazın sonunda (mitral açılmanın başlangıcında) LA Vmax (maksimal hacim - ml/m²), diyastolik fazın sonunda (mitral kapanmanın başlangıcında) LA Vmin (minimal hacim - ml/m²) ve atriyal sistolün başlangıcında (EKG'de P dalgasının başlangıcında) LA Vp (pre-atriyal kontraksiyon hacmi - ml/m²) değerleri ölçüldü. LA fonksiyonları ile ilgili değişkenler şu şekilde hesaplandı: LA pasif boşalma hacmi = Vmax-Vp; LA pasif boşalma fraksiyonu = $([Vmax-Vp]/Vmax) \times 100\%$; LA aktif boşalma hacmi = Vp-Vmin; LA aktif boşalma fraksiyonu = $([Vp-Vmin]/Vp) \times 100\%$ (95). LVEF; apikal dört boşluk pencerede modifiye biplan Simpson metodu ile elde edildi. Yüzey EKG'de P dalgasının başlangıcından geç diyastolik dalganın başlangıcına (Am) kadar olan zaman aralığı atriyal elektromekanik eşleşme olarak kullanıldı (PA). Bu değerler lateral mitral halka, septal mitral halka ve sağ ventriküler triküspit halkadan elde edildi ve sırasıyla PA lateral, PA septum ve PA triküspit olarak tanımlandı. PA lateral ve PA triküspit arasındaki fark interatriyal gecikme olarak tanımlanırken PA lateral ve septum arasındaki fark sol intraatriyal gecikme olarak ifade edildi (96). Sol atriyum hacimlerinin (Vmax, Vp, Vmin) örnek ekokardiyografi görüntüsü Şekil 9'da, atriyal

elektromekanik gecikme zamanları (PA lateral, PA septum, PA triküspit) örnek görüntüsü Şekil 10`da verilmiştir.

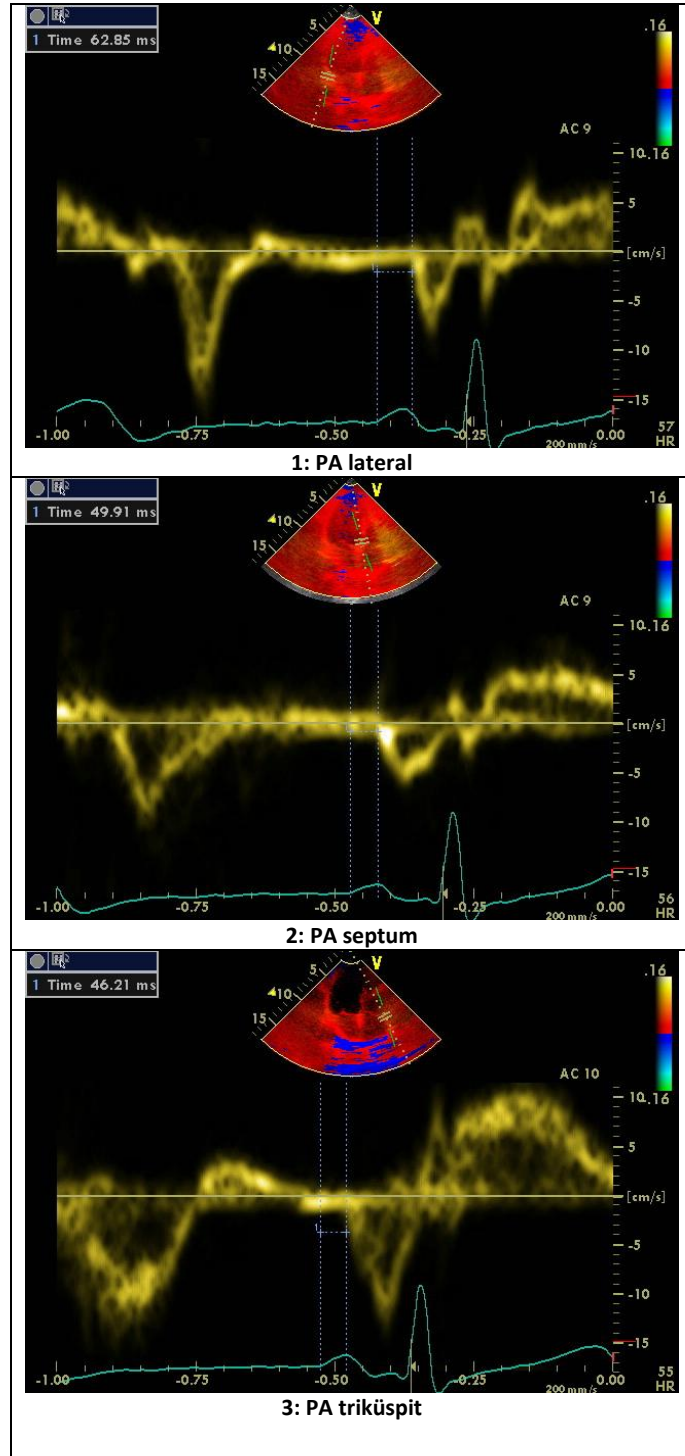
Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu`ndan; 04.02.2014 tarihli, 03 sayılı toplantıda alınan karar ile ve 06.02.2014 tarihli ve 60116787-020/7763 sayılı yazı ile onay almıştır

İstatistik

İstatistiksel analizler Windows işletim sisteminde Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi 15.0 (Statistical Package for Social Sciences - SPSS) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma; medyan (minimum - maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Aynı zamanda kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Bağımlı değişken üzerinde etkili olduğu düşünülen değişkenleri incelemek için çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır.



Şekil 9: Ekokardiyografide sol atriyum hacimleri - ml/m² (Vmax, Vp, Vmin)



Şekil 10: Atriyal elektromekanik gecikme zamanları (ms) [PA lateral, PA septum, PA triküspit]

BULGULAR

Çalışmada meme kanseri tedavisi almış 53 kadın hasta ile 42 sağlıklı kadın kontrolün verileri değerlendirildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 48.09 ± 8.64 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 46.6 ± 9.29 yıl idi. Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.419$). Hasta grubunun vücut yüzey alanı 1.77 ± 0.14 m², kontrol grubunun vücut yüzey alanı $1,74 \pm 0,13$ m² olup vücut yüzey alanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.142$). Hasta grubunda antrasiklin/siklofosfamid/paklitaxel içeren kemoterapiden ekokardiyografi yapılaş zamanına kadar geçen süre 10.98 ± 7.37 ay (median 9 ay) idi (Tablo 5).

Hasta grubunda; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 63.15 ± 5.11 (55,72-74), mitral kapak E dalga hızı (E) 0.77 ± 0.16 m/sn (0.5-1.08), mitral kapak A dalga hızı (A) 0.8 ± 0.18 m/sn (0.47-1.18), Mitral E dalga deselerasyon zamanı (EdesZam) 201.25 ± 35.61 ms (126-291.12), Lateral mitral anulus erken diyastolik hızı (Emlat) 0.11 ± 0.03 m/sn (0.04-0.2), Lateral mitral anulus geç diyastolik hızı (Amlat) 0.11 ± 0.03 m/sn (0.05-0.2), Medial mitral anulus erken diyastolik hızı (Emmed) 0.08 ± 0.02 m/sn (0.05-0.12), Medial mitral anulus geç diyastolik hızı (Ammed) 0.11 ± 0.02 m/sn (0.06-0.14), Ortalama Em $[(Emlat+Emmed)/2]$ (OrtEm) 0.09 ± 0.03 m/sn (0.05-0.16), Ortalama Am $[(Amlat+Ammed)/2]$ (OrtAm) 0.11 ± 0.02 m/sn (0.08-0.16), mitral kapak E dalga hızı ortalama Em oranı (E/OrtEm) 8.79 ± 3.17 (3.87-23.11), Mitral E/A oranı (EA) 1.01 ± 0.31 (0.52-1.91) (Tablo 5), Vmax 23.76 ± 5.2 ml/m² (16.54-38.81), Vp 16.34 ± 4.55 ml/m² (10.41-31.57), Vmin 8.78 ± 2.98 ml/m² (4.66-18.95), Sol atriyum pasif boşalma hacmi $[(Vmax-Vp)]$ (LAPBH) 7.41 ± 2.01 ml/m² (3.01-12.32), Sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu $[(Vmax-Vp)/Vmax \times 100]$ (LAPBF) 31.6 ± 7.37 (15.8-45.49), Sol atriyum aktif boşalma hacmi $[(Vp-Vmin)]$ (LAABH) 7.56 ± 2.21 ml/m² (4.66-16.04), Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu $[(Vp-Vmin)/Vp \times 100]$ (LAABF) 46.67 ± 7.04 (33-63.19) (Tablo 6), PAlat 59.12 ± 8.91 ms (36.97-78.82), PAsept 47.72 ± 9.1 ms (29.57-69.54), PAtri 39.18 ± 8.36 ms (22-57.3), interatriyal ileti gecikmesi $[(PAlat-PAtri)]$ (İnteratr) 19.73 ± 7.38 ms (8.06-38.82), sol intraatriyal ileti gecikmesi $[(PAlat-PAsept)]$

(solintraatr) 11.4 ± 5.98 ms (1.85-25.88), sağ intraatriyal ileti gecikmesi [=PAsept-PAtri] (sagintraatr) 8.52 ± 5.48 ms (1.85-25.18) olarak tespit edildi (Tablo 7).

Kontrol grubunda; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 63.79 ± 4.99 (59.81-77.65), mitral kapak E dalga hızı (E) 0.81 ± 0.17 m/sn (0.39-1.2), mitral kapak A dalga hızı (A) 0.65 ± 0.16 m/sn (0.38-1.01), Mitral E dalga deselerasyon zamanı (EdesZam) 163.69 ± 21.78 ms (109.85-203.67), Lateral mitral anulus erken diyastolik hızı (Emlat) 0.13 ± 0.04 m/sn (0.05-0.26), Lateral mitral anulus geç diyastolik hızı (Amlat) 0.09 ± 0.02 m/sn (0.05-0.15), Medial mitral anulus erken diyastolik hızı (Emmed) 0.1 ± 0.03 m/sn (0.04-0.15), Medial mitral anulus geç diyastolik hızı (Amed) 0.09 ± 0.02 m/sn (0.06-0.12), Ortalama Em [= (Emlat+Emmed)/2] (OrtEm) 0.11 ± 0.03 m/sn (0.05-0.2), Ortalama Am [= (Amlat+Amed)/2] (OrtAm) 0.09 ± 0.02 m/sn (0.06-0.13), mitral kapak E dalga hızı ortalama Em oranı (E/OrtEm) 7.58 ± 2.58 (4.13-16.8), Mitral E/A oranı (EA) 1.3 ± 0.34 (0.67-2.28) (Tablo 5), Vmax 20.71 ± 3.22 ml/m² (14.71-28.61), Vp 11.07 ± 2.19 ml/m² (6.27-14.88), Vmin 7.7 ± 1.79 ml/m² (4-10.31), Sol atriyum pasif boşalma hacmi [=Vmax-Vp] (LAPBH) 9.64 ± 2 ml/m² (4.92-14.54), Sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu [(Vmax-Vp)/Vmax X 100] (LAPBF) 46.53 ± 7.03 (31.33-67.51), Sol atriyum aktif boşalma hacmi [=Vp-Vmin] (LAABH) 3.41 ± 0.74 ml/m² (2.15-4.75), Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu [(Vp-Vmin)/Vp X 100] (LAABF) 31.19 ± 5.24 (19.73-44.77) (Tablo 6), PALat 54.04 ± 9.43 ms (36.97-73.94), PAsept 45.91 ± 9.5 ms (25.88-66.85), PAtri 39.35 ± 8.71 ms (22.18-62.85), interatriyal ileti gecikmesi [=PALat-PAtri] (İnteratr) 14.69 ± 6.51 ms (7.39-29.58), sol intraatriyal ileti gecikmesi [=PALat-PAsept] (solintraatr) 8.13 ± 4.87 ms (1.84-22.18), sağ intraatriyal ileti gecikmesi [=PAsept-PAtri] (sagintraatr) 6.56 ± 4.09 ms (2.61-22.18) olarak tespit edildi (Tablo 7).

Kemoterapi alan hasta grubunda sol intra-atriyal ve inter-atriyal elektromekanik gecikme süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamıştı. Sol atrium pasif boşalma hacmi ve fraksiyonu anlamlı olarak azalmış; sol atrium aktif boşalma hacmi ve fraksiyonu anlamlı olarak artmıştı (Tablo 6). Mitral A hızı (0.8 ± 0.2 m/sn'ye karşı 0.6 ± 0.2 m/sn, $p=0.0001$) ve mitral E dalgası deselerasyon zamanı (201.2 ± 35.6 ms'ye karşı 163.7 ± 21.8 ms, $p=0.0001$) anlamlı olarak artmış; Mitral E/A oranı (1.0 ± 0.3 'e karşı 1.3 ± 0.3 , $p=0.0001$) ve mitral Em (0.09 ± 0.03 m/sn'ye karşı 0.11 ± 0.03 m/sn,

p=0.001) anlamlı olarak azalmıştı. Mitral Am (0.11 ± 0.02 m/sn'ye karşı 0.09 ± 0.02 m/sn, p=0.0001) ve mitral E/Em oranı (8.8 ± 3.2 'ye karşı 7.6 ± 2.6 , p=0.017) hasta grubunda anlamlı olarak artmıştı (Tablo 5).

Tablo 5. Demografik veriler, 2B ekokardiyografi ve doppler bulguları

		Ort \pm S.Sapma	Min - Max	P
Yaş (yıl)	Kontrol	46.6 ± 9.29	30 - 65	0.419
	Hasta	48.09 ± 8.64	29 - 65	
VYA ¹ , m ²	Kontrol	1.74 ± 0.13	1,5 - 2,1	0.142
	Hasta	1.77 ± 0.14	1,5 - 2,1	
LVEF ² , %	Kontrol	63.79 ± 4.99	59.81 - 77.65	0.958
	Hasta	63.15 ± 5.11	55.72 - 74	
E ³ , m/sn	Kontrol	0.81 ± 0.17	0.39 - 1.2	0.223
	Hasta	0.77 ± 0.16	0.5 - 1.08	
A ⁴ , m/sn	Kontrol	0.65 ± 0.16	0.38 - 1.01	0.0001
	Hasta	0.8 ± 0.18	0.47 - 1.18	
EdesZam ⁵ , ms	Kontrol	163.69 ± 21.78	109.85 - 203.67	0.0001
	Hasta	201.25 ± 35.61	126 - 291.12	
Emlat ⁶ , m/sn	Kontrol	0.13 ± 0.04	0.05 - 0.26	0.008
	Hasta	0.11 ± 0.03	0.04 - 0.2	
Amlat ⁷ , m/sn	Kontrol	0.09 ± 0.02	0.05 - 0.15	0.012
	Hasta	0.11 ± 0.03	0.05 - 0.2	
Emmed ⁸ , m/sn	Kontrol	0.1 ± 0.03	0.04 - 0.15	0.0001
	Hasta	0.08 ± 0.02	0.05 - 0.12	
Amedd ⁹ , m/sn	Kontrol	0.09 ± 0.02	0.06 - 0.12	0.0001
	Hasta	0.11 ± 0.02	0.06 - 0.14	
OrtEm ¹⁰ , m/sn	Kontrol	0.11 ± 0.03	0.05 - 0.2	0.001
	Hasta	0.09 ± 0.03	0.05 - 0.16	
OrtAm ¹¹ , m/sn	Kontrol	0.09 ± 0.02	0.06 - 0.13	0.0001
	Hasta	0.11 ± 0.02	0.08 - 0.16	
E/OrtEm ¹²	Kontrol	7.58 ± 2.58	4.13 - 16.8	0.017
	Hasta	8.79 ± 3.17	3.87 - 23.11	
EA ¹³	Kontrol	1.3 ± 0.34	0.67 - 2.28	0.0001
	Hasta	1.01 ± 0.31	0.52 - 1.91	

¹ Vücut Yüzey Alanı (m²), ² sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%), ³ mitral kapak E dalga hızı (m/sn), ⁴ mitral kapak A dalga hızı (m/sn), ⁵ Mitral E dalga deselerasyon zamanı (ms), ⁶ Lateral mitral anulus erken diyastolik hızı (m/sn), ⁷ Lateral mitral anulus geç diyastolik hızı (m/sn), ⁸ Medial mitral anulus erken diyastolik hızı (m/sn), ⁹ Medial mitral anulus geç diyastolik hızı (m/sn), ¹⁰ Ortalama Em $[(Emlat+Emmed)/2]$ (m/sn), ¹¹ Ortalama Am $[(Amlat+Amedd)/2]$ (m/sn), ¹² mitral kapak E dalga hızı ortalama Em oranı, ¹³ Mitral E/A oranı.

Tablo 6. LA hacim ve mekanik fonksiyonları

		Ort ± S.Sapma	Min - Max	P
Vmax¹, ml/m²	Kontrol	20.71 ± 3.22	14.71 - 28.61	0.001
	Hasta	23.76 ± 5.2	16.54 - 38.81	
Vp², ml/m²	Kontrol	11.07 ± 2.19	6.27 - 14.88	0.0001
	Hasta	16.34 ± 4.55	10.41 - 31.57	
Vmin³, ml/m²	Kontrol	7.7 ± 1.79	4 - 10.31	0.153
	Hasta	8.78 ± 2.98	4.66 - 18.95	
LAPBH⁴, ml	Kontrol	9.64 ± 2	4.92 - 14.54	0.0001
	Hasta	7.41 ± 2.01	3.01 - 12.32	
LAPBF⁵, %	Kontrol	46,53 ± 7,03	31,33 - 67,51	0,0001
	Hasta	31,6 ± 7,37	15,8 - 45,49	
LAABH⁶, ml	Kontrol	3.41 ± 0.74	2.15 - 4.75	0.0001
	Hasta	7.56 ± 2.21	4.66 - 16.04	
LAABF⁷, %	Kontrol	31,19 ± 5,24	19,73 - 44,77	0.0001
	Hasta	46,67 ± 7,04	33 - 63,19	

¹ sistol sonu sol atriyum volüm indeksi [=maksimum sol atriyum volümü/VYA] (ml/m²), ² EKG'de P dalgası başındaki sol atriyum volüm indeksi, ³ diyastol sonu sol atriyum volüm indeksi (ml/m²), ⁴ Sol atriyum pasif boşalma hacmi [=Vmax-Vp] (ml/m²), ⁵Sol atrium pasif boşalma fraksiyonu, %, ⁶ Sol atriyum aktif boşalma hacmi [=Vp-Vmin] (ml/m²), ⁷Sol atrium aktif boşalma fraksiyonu, %,

Tablo 7. Atriyal elektromekanik gecikme zamanları

		Ort ± S.Sapma	Min - Max	p
PAlat¹, ms	Kontrol	54.04 ± 9.43	36.97 - 73.94	0.008
	Hasta	59.12 ± 8.91	36.97 - 78.82	
PAsept², ms	Kontrol	45.91 ± 9.5	25.88 - 66.85	0.348
	Hasta	47.72 ± 9.1	29.57 - 69.54	
PAtri³, ms	Kontrol	39.35 ± 8.71	22.18 - 62.85	0.921
	Hasta	39.18 ± 8.36	22 - 57.3	
İnterat⁴, ms	Kontrol	14.69 ± 6.51	8,06 - 38,82	0.001
	Hasta	19.73 ± 7.38	7,39 - 29,58	
Solintratr⁵, ms	Kontrol	8.13 ± 4.87	1,85 - 25,88	0.008
	Hasta	11.4 ± 5.98	1,84 - 22,18	
Saginfraatr⁶, ms	Kontrol	6.56 ± 4.09	2.61 - 22.18	0.194
	Hasta	8.52 ± 5.48	1.85 - 25.18	

¹ PA lateral (ms), ² PA septum (ms), ³ PA triküs pit (ms), ⁴ inter-atriyal elektromekanik gecikme süresi, ms, ⁵ Sol intra-atriyal elektromekanik gecikme süresi, ms, ⁶ Sağ intra-atriyal elektromekanik gecikme süresi, ms

Yapılan regresyon analizine göre mitral E dalgası deselerasyon zamanı sol atrium pasif boşalma fraksiyonu (β :-0.416, t:-4.498, p:0.000), sol atrium aktif boşalma hacmi (β : 0.465, t:5.205, p:0.000) ve sol atrium aktif boşalma fraksiyonu (β :0.310, t:3.378, p:0.001) için bağımsız bir belirleyicidir (Tablo 8).

Tablo 8. Mitral E dalgası deselerasyon zamanına etkili faktörlerin regresyon analizi sonuçları

	β	t	p
Sol atrium pasif boşalma fraksiyonu	-0.416	-4.498	<0.001
Sol atrium aktif boşalma hacmi	0.465	5.205	<0.001
Sol atrium aktif boşalma fraksiyonu	0.310	3.378	0.001

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, mitral kapak E dalga hızı, diyastol sonu sol atriyum volüm indeksi (Tablo 5), EKG'deki P dalgası başından medial mitral anulus Am dalgası başına kadar olan zaman aralığı, PA triküspit - EKG'deki P dalgası başından triküspit anulus Am dalgası başına kadar olan zaman aralığı ve sağ intraatriyal ileti gecikmesi değerleri (Tablo 7) yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.958, 0.223, 0.153, 0.348, 0.921, 0.194).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kemoterapi alan hastalarda sol intra-atrial elektromekanik gecikme ve inter-atrial elektromekanik gecikme zamanları uzamış; sol atrium pasif boşalma hacmi ve fraksiyonu azalmış; sol atrium aktif boşalma hacmi ve fraksiyonu artmıştı. Mitral A hızı, mitral Am, mitral E dalgası deselerasyon zamanı ve mitral E/Em oranı artmıştı. Mitral E dalgası deselerasyon zamanı; sol atrium pasif boşalma fraksiyonu, sol atrium aktif boşalma hacmi ve sol atrium aktif boşalma fraksiyonu için bağımsız bir belirleyici idi. Hasta grubunda saptadığımız atriyal elektriksel ve mekanik fonksiyon değişiklikleri sonraki dönemde çeşitli atriyal aritmiler için substrat oluşturabilir.

Kadınlarda meme kanseri en sık görülen kanser türlerindedir ve kanser nedeniyle ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. Ancak erken tarama, erken tanı ve tedaviler ile erken meme kanserinin sonuçları dramatik olarak değişmiştir. Son 30 yılda meme kanserine bağlı sağkalım giderek artmıştır ve günümüzde erken evre hastalık için 5 yıllık sağkalım %98`dir. Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yaklaşım, yaşam süresini uzatmak ve şifa sağlamak için ayrı ayrı veya birlikte uygulanmaktadır. Ancak bu tedavilerin birçoğu kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi/infarkt, hipertansiyon, tromboemboli ve aritmiler gibi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (97,98).

Antrasiklinler, 1960`ların sonlarından günümüze geniş yelpazede hematolojik maligniteler ve solid tümörler için kullanılmakta olan etkili bir antineoplastik ajanlardır. Tek başına veya diğer tedaviler ile birlikte meme kanseri, özofagus kanseri, osteosarkom, Kaposi Sarkomu, yumuşak doku sarkomları, Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Mide, karaciğer, safra kanalı, pankreas ve endometrial kanserlerde ise daha az cevap alınmaktadır (85,99). Antrasiklinler, meme kanseri ve metastatik hastalık için altın standart adjuvan tedavinin bir parçasıdır. Bu grup ilaçlar tedaviye cevabı, zaman içinde progresyonun engellenmesini ve genel sağkalımı anlamlı olarak arttırır (100). Antrasiklin kemoterapisinin bilinen en ciddi yan etkisi tedavinin tamamlanmasından yıllar sonra

bile konjestif kalp yetmezliği olarak izlenebilen ilerleyici kardiyak disfonksiyondur (101).

Antrasiklinlerin neden olduğu toksisitenin doza bağımlı olduğu ve artan dozlarda kardiyak toksisitenin çok daha fazla arttığı bilinmektedir. Farklı çalışmalarda, 150 mg/m² kümülatif doksorubisin dozu için %7, 250 mg/m² için %9 kardiyak olay bildirilmiştir (7,102). Bizim çalışmamızda intravenöz 240 mg/m² adriamisin, 2400 mg/m² siklofosfamid, 960 mg/m² paklitaksel almış olan meme kanseri hastalarının verileri incelenmiş olup, özellikle doksorubisin dozu açısından yan etkilerin incelendiği literatür ile uyumludur. Bununla birlikte daha yüksek dozlar ile ilgili çelişkili bilgiler de mevcut olup; retrospektif bir çalışmada, doksorubisine bağlı konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişme oranları, 400 mg/m² dozunda %5, 550 mg/m² dozunda %26 ve 700 mg/m² dozunda ise %48 olarak bulunmuştur (7). Başka bir çalışmada ise 550 mg/m²'ye kadar dozlarda kardiyotoksisite insidansı %7.5 olarak bulunmuştur (83). Epirubisine bağlı kardiyotoksisite doksorubisine göre düşüktür. Epirubisinin kardiyotoksisite insidansı 900 mg/m² gibi yüksek dozlarda dahi %3'tür (103). Önerilenin üzerinde antrasiklin dozu (doksorubisin için >500 mg/m², epirubisin için 1.000 mg/m²) uygulanmış meme kanseri hastalarının %10-26'sında KKY gelişir. Bu dozlarda uygulama yapılan hastaların yarısından fazlası tedavi tamamlandıktan sonraki aylar ve yıllar içinde ölçülebilir fonksiyonel yetersizlik yaşayacaktır (100). Adjuvan antrasiklin tedavisi almış 66-70 yaş arası kadınlarda KKY oranı anlamlı olarak artmıştır. KKY oranındaki fark 10 yıldan daha uzun süre boyunca artarak devam eder (104).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile değerlendirilen sol ventrikül fonksiyonu kardiyak mortalite ve morbiditenin güçlü bir belirleyicisi kabul edilmektedir (105). Subklinik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar da semptomatik konjestif kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite artışı açısından artmış riske sahiptir. Bu durum kalp fonksiyonlarında küçük değişikliklerin tespitinin önemini göstermektedir (106).

Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin izlenmesinde, kardiyotoksisite kavramının temel unsurlarından olan LVEF'nin değerlendirilmesi için konvansiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılır. Antrasiklinler nedeniyle oluşan

kardiyomiyopatinin değerlendirilmesinde endomiyokardiyal biyopsi altın standarttır. Ancak biyopsi, riskleri nedeniyle daha az kabul görmüş invaziv bir tekniktir (107,108).

Tsai ve arkadaşlarının antrasiklin tedavisi alan erişkin Hodgkin Lenfoma hastalarında myokardiyal fonksiyonların uzun dönem izlendiği bir çalışmada, 27'si mediastinal radyoterapi ve antrasiklin alan, 20'si sadece mediastinal radyoterapi alan 47 hasta ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak Hodgkin Lenfoma tedavisi alan hastalarda mediastinal radyoterapi (kemoterapi ile birlikte veya tek başına) ile başarılı tedaviden 2 dekat sonra miyokardiyal fonksiyonlar bozulmuştur. Antrasiklin tedavisi alan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarında uzun dönem ilave olumsuz etkilenmeler mevcuttur (109).

Ammon ve arkadaşlarının sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVSD) açısından kemoterapi almış 1.520 kanser hastasının verilerini inceledikleri bir çalışmada; hastaların ekokardiyografi izlemelerinin yetersiz olduğu, LVSD teşhisinde geç kalındığı, klinisyenlerin tedavi kılavuzlarına uyumunun düşük olduğu ve kardiyoloji konsültasyonunu da içerecek şekilde interdisipliner yaklaşımın kemoterapiye bağlı LVSD gelişen hastalarda kalp yetmezliği tedavisini anlamlı olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (110).

Günümüzde kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için rutin pratikte kullanılan yöntemler, erken (subklinik) kardiyak hasarı göstermek açısından yetersizdir. Ekokardiyografi veya radyonüklit anjiyografi ile istirahat esnasında değerlendirilen LVEF kemoterapi nedeniyle oluşan erken miyosit hasarını göstermez. Özellikle LVEF normal iken veya hafif etkilenmişken semptomatik kalp yetmezliğini de içeren kardiyak riski öngörmede yetersizdir. Sonuç olarak LVEF'deki düşüşler sadece anlamlı miyokardiyal hasar oluştuktan sonra belirgin hale gelir. Bu boyutta bir hasar geri dönüşümsüz olabilir (98).

Bu ve benzeri çalışmalarda KKY etyolojisinde doksorubisin ile birlikte radyoterapi de muhtemel bir rol oynayabilir. Lenfoma, meme ve akciğer kanserinde olduğu gibi torasik bölgeye radyasyon uygulaması, kapiller endotelial hücreleri zedeleyerek miyokarda hasar verebilir. Sonuç olarak iskemi, miyokardiyal hücre

ölümü ve fibrozis oluşur. Bu etkiler kardiyotoksik ilaç tedavileri ile artabilir (111,112). Her ne kadar doksorubisin ile ilişkili KKY`de radyoterapinin önemli değişikliklere ve sistolik/diyastolik fonksiyonlarda anlamlı azalmaya neden olamayacağı bildirilse de (7), radyoterapi ile ilgili olası etkiler göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızdaki örneklem radyoterapi almayan hastalardan seçildiği için kardiyak etkilenme ile ilgili elde edilen değişkenlerin büyük oranda doksurubisine bağlı olduğu düşünülebilir.

Kardiyotoksisitenin araştırıldığı klinik çalışmalarda özellikle doksorubisine eşlik eden ilaçlar dikkatle incelenmelidir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (Her-2) amplifikasyonu ile birlikte olan meme kanserinde doksorubisin, Her-2/neu (epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 veya ErbB2 olarak da bilinir) reseptörüne karşı bir monoklonal antikör olan trastuzumab ile birlikte uygulanabilir. Tastuzumab ile antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi alan hastaların yaklaşık %5`inde kardiyak fonksiyon bozukluğunun bulgularının görüleceği, %2`sinde semptomatik konjestif kalp yetmezliği izleneceği ve %1`inde ciddi kalp yetmezliği [New York Heart Association (NYHA) III,IV] gelişeceği bildirilmiştir (113). Bizim çalışmamızda da doksorubisin ile birlikte siklofosamid ve paklitaksel de kullanıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu iki ilaç doksorubisinin kardiyotoksik etkisini arttırabilir. Ancak geleneksel olarak kullanılan dozları düşüktür ve atrial fonksiyonlarda tespit edilen önemli değişikliklerin sebebi olarak düşünülmesi muhtemel değildir.

Sol atriyal mekanik fonksiyon; özellikle son dönem sistolik ve diyastolik ventriküler disfonksiyon, LV hipertrofisi ve azalmış LV genişleme kapasitesi olan hastalarda LV dolununun önemli bir belirleyicisidir. Bazı çalışmalarda, LA dilatasyonu ve interatrial elektromekanik gecikme arasında ilişki bulunmakla birlikte (114,115), bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur. Karşılaştırılan gruplar arasında LA boyutlarının birbirine yakın olması bu ilişkinin gösterilememesine neden olabilir (116).

Atriyal EMD uzaması düşük dereceli inflamasyon (117,118,119,120), insülin direnci (117), LA genişlemesi (118,119), erken LV diyastolik disfonksiyonu (117,118,119) ve oksidatif stres (121) ile ilişkili olabilir. Uzamış elektromekanik

intervallerin aritmojenik bir süreçte atriyal biçimlenmeyi (remodeling) gösterdiği ve atriyal fibrilasyon (AF) için öngördürücü olduğu düşünülmektedir (115,122).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, sol intra-atriyal elektromekanik gecikme süresi, inter-atriyal elektromekanik gecikme süresi, sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu ve sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu gibi ekokardiyografik değişkenlerin, kardiyak risk altındaki hastaların erken tanınmasında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan, kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda, atriyal elektromekanik gecikme zamanlarının risk altındaki hastalarda kullanımı ile ilgili gelecekteki çalışmalara ışık tutacaktır. Literatürde kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda atriyal fonksiyonlar ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Ceyhan ve arkadaşları 5-florourasil kullanan hastalarda; başlangıca göre tedavi sonrasında EKG'de p dispersiyonu ve maksimum p dalga süresinde anlamlı artış olduğunu rapor etmiş ve bu durumun 5-florourasile bağlı kardiyotoksitenin erken bulgusu olabileceğini belirtmişlerdir (123). Ancak antrasiklin tedavisi alan meme kanseri hastalarında atriyal fonksiyonlar ile ilgili herhangi bir veriye literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda kardiyotoksik kemoterapi alan hasta grubunda sol intra-atriyal elektromekanik gecikme süresi 11.4 ± 5.98 ms, inter-atriyal elektromekanik gecikme süresi 19.73 ± 7.38 ms; sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu $31,6 \pm 7,37$ (%) ve sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu $46,67 \pm 7,04$ (%) olarak tespit edilmiş olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Elde edilen bu bulgular antrasiklin tedavisi almış meme kanseri hastalarında kardiyotoksikite açısından yeni bir prediktör olabilir.

Bu çalışmada, LVEF normal iken elde edilen erken ekokardiyografik değişikliklerin gösterildiği bulgular, doksorubisin ile ilişkili kardiyak etkilenmenin önceki yayınlarda bildirilenden daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç özellikle kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda izlem ve tedavinin önemi ile gerekli hastalarda korunma yöntemlerinin (kardiyoprotektanların erken kullanımı, kemoterapi ilacının uygulama şeklinin/dozunun değiştirilmesi vb.) uygulanmasına olan ihtiyacı göstermektedir. Mevcut literatür, LVEF'nin kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda kalp yetmezliğini öngörmeye duyarlı bir test olmadığını göstermektedir. Hem bu ciddi yan etkiyi öngörmek, hem de bu yan etkiyi önlemek

veya azaltmak için daha etkili yollar tanımlamak kritik önem taşımaktadır. Kanser ilaçlarına bağlı kardiyotoksitenin, kanser hastalarında genel prognoz ve sağ kalma üzerine etkili olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu durum; yeni kanser tanısı almış ve kanser tedavisi ile artan yaşlı popülasyona bağlı olarak kardiyoloji ve onkoloji uzmanları için gelecekte de önemli bir sorun olacaktır.

Otonom sinir sisteminin, atriyal iletim zamanının heterojenitesi gibi elektrofizyolojik özellikler üzerine düzenleyici etkiye sahip olduğu, dolayısıyla AF oluşumuna da katkı sağlayabileceği bilinmektedir (124,125). Literatürde ve bizim çalışmamızda elde edilen atriyal elektromekanik iletimdeki gecikme otonomik disfonksiyon ile de ilişkili olabilir. Antrasiklinlerin oksidatif hasara neden olarak etki edebildikleri dikkate alınır (33) kardiyotoksik kemoterapi kullanan kanser hastalarında atriyal EMD uzaması, Acar ve arkadaşlarının vurguladığı gibi oksidatif stres ile de ilişkili olabilir (121).

Kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda tanı ve prognozun belirlenmesi için deformasyon görüntülemesi gibi ileri ekokardiyografik değerlendirmelerin kullanıldığı çalışmalarda vaka sayıları sınırlıdır. Kanser tedavisi uygulanırken ve tedavi sonrasında 1.504 hastanın ekokardiyografik miyokardiyal deformasyon değişkenlerinin incelendiği bir derlemeye göre, tüm çalışma sonuçları miyokardiyal deformasyondaki değişikliklerin LVEF'deki anlamlı değişikliklerden önce tespit edildiğini göstermektedir (126). Antrasiklin tedavisinden hemen sonra azalmış LV sistolik straini, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda belirlenebilir değişiklikler oluşmadan önceki erken dönem miyokardiyal bozulmayı göstermesi açısından önemlidir (127).

Meme kanseri olan ve doksorubisin kullanan yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada geleneksel ekokardiyografi ve miyokardiyal hız ölçümleri ile LV boyutları, LVEF ve sistolik miyokardiyal hız normal iken; doksorubisin sonrası longitudinal ve radial LV fonksiyonlarındaki küçük değişiklikler deformasyon değişkenleri ile gösterilebilmiştir (128).

Kümülatif olarak 211 mg/m^2 doksorubisin kullanan bir hasta grubunda antrasiklin tedavisinden 1-3 ay sonra mitral E dalgası pik hızı ve erken diyastol doku

doppler görüntülemesi ile LV diyastolik fonksiyonunda değişiklikler gözlenmiştir. Geç kontrollerde diyastolik değişiklikler daha belirgin hale gelmiş ve sistolik fonksiyonlardaki değişiklikler ile ilişkili bulunmuştur (129). Meme kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastalarda, LVEF ve LV hacimlerinin ardışık ölçümleri için en iyi ekokardiyografi yöntemini belirlemeyi amaçlayan 12 aylık izlem çalışmasında, kontrastsız 3BE'nin yeniden üretilebilirliği en yüksek teknik olduğu gösterilmiştir (130). Kemoterapinin yan etkilerini değerlendirirken EF'nin ötesinde ekokardiyografik bulgular sağlayabilmek için miyokardiyal deformasyon indekslerinin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu hasta grubunda 3B ekokardiyografinin rutin klinik kullanımını da destekleyen bilimsel kanıtlar mevcuttur (131,132).

Antrasiklin kardiyomiyopatisi olan hastalarda geç Gadolinyum tutulumu ile CMR görüntüleme bulgularının prognostik değerini inceleyen bir çalışmada; antrasiklin kardiyomiyopatisi olan hastalarda kardiyovasküler ölüm, uygun implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör tedavisi ve dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle başvurunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunda, azalmış ejeksiyon fraksiyonuna rağmen miyokardiyal skar oluşumunun sık olmadığı ve sol ventrikül kitle indeksinin kardiyovasküler yan etkilerin öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir (133).

Sawaya ve arkadaşları, 81 meme kanseri hastasını 3 aylık takipler ile toplam 15 ay izledikleri çalışmada, antrasiklin, taksan ve trastuzumab kullanan hastaların %32'sinde kardiyotoksisite geliştiğini, %6 hastanın kalp yetmezliği ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışma grubunda, antrasiklin tedavisi tamamlandıktan sonra değerlendirilen sistolik longitudinal miyokardiyal strain ve ultrasensitif troponin I'nin daha sonraki kardiyotoksisiteyi öngörmekte kullanılabileceği bildirilmiştir (134).

Bizim çalışmamızda, CMR, 3BE, sistolik longitudinal miyokardiyal strain ve laboratuvar değerleri incelenmemiştir. LVEF normal iken atriyal EMD uzaması; bu çalışmada ileri değerlendirmeler yapılamadığı için tespit edemediğimiz LV etkilenmesi ve buna sekonder gelişen atriyal etkilenme sonucu oluşmuş olabilir. Özellikle LV diyastolik fonksiyonu bozulunca LA genişler. Bu durum

elektromekanik fonksiyonları da etkiler ve antrasiklinlerin kardiyotoksik etkisinin bir bölümünü açıklayabilir. Ekokardiyografi ile LV sistolik disfonksiyonu gösterilemeden atriyal EMD uzaması tespit edilmesi, henüz klinik bulgular oluşmadan miyokardiyal disfonksiyonu gösterebilmesi açısından değerlidir. Hasta grubunda atriyal fibrilasyon için risk faktörü olmamakla birlikte yine de atriyal fonksiyonlar bozulmuştu. Bu durum kardiyotoksik kemoterapi almış olan hastaların risk faktörü olmasa da atriyal fonksiyonların bozulması açısından atriyal aritmiler için risk altında olduklarını gösterebilir.

KISITLILIKLAR

Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri, verileri değerlendirilen hasta sayısının az olmasıdır. Bir ilaç grubunun kardiak toksisitesi ile ilgili uygulayıcıya bağlı bir değerlendirme olan ekokardiyografi ile subklinik değişiklikler konusunda genelleme yapılabilmesi için daha geniş bir hasta grubuna ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir diğer eksikliği de çalışmada kullanılan ekokardiyografi cihazında Echo Pack yazılımı bulunmadığı ve bu yazılım olmadan yapılacak değerlendirmeler sağlıklı olmayacağı için LV global longitudinal strain ve strain rate parametrelerinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Bu değişkenlerin LVEF`yi değerlendirmede konvansiyonel 2B ekokardiyografi ve doku Doppler görüntülemeye daha üstün olabileceği göz önüne alınırsa, çalışmamıza göre kalp yetmezliğinin öngördürücüsü olabilecek sol atriyum fonksiyonları ile ilişkisinin incelenmesi de değerli bilgiler sağlayabilirdi. Çalışmamızda ekokardiyografik verileri incelenen hastaların tamamının meme kanseri olması, kardiak toksisite ile ilgili elde edilen sonuçların diğer kanser türlerinde kullanılan kemoterapötik ajanlara genellenmesini engelleyebilir. Bir yıldan daha uzun süre sonra ortaya çıkabilen geç toksisitenin değerlendirilmemiş olması, daha uzun süreli takiplerde kardiyotoksik bulguların ilerlemesi veya geri dönüşü ile ilgili bilgileri sağlayamaması, daha hassas görüntüleme yöntemleri (3BE, CMR) ile ilişkinin incelenmemesi çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız, kemoterapi uygulanan hastalarda, ekokardiyografi ile kalp yetmezliğinin öngördürücüsü olabilecek erken atriyal elektriksel ve mekanik fonksiyon değişiklikleri göstermesi açısından değerlidir. Bu özellikleri ile, kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda kardiyak fonksiyonların görüntülenmesi ile ilgili daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hastanın dahil edileceği prospektif çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Bu çalışmada kardiyotoksik kemoterapi kullanan meme kanseri hastalarında sol intra-atriyal ve inter-atriyal elektromekanik gecikme süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamıştı.

2- Sol atriyum pasif boşalma hacmi ve fraksiyonu anlamlı olarak azalmış; sol atrium aktif boşalma hacmi ve fraksiyonu anlamlı olarak artmıştı.

3- Mitral A hızı (0.8 ± 0.2 m/s'ye karşı 0.6 ± 0.2 m/s, $p=0.0001$) and mitral E dalgası deselerasyon zamanı (201.2 ± 35.6 ms'ye karşı 163.7 ± 21.8 ms, $p=0.0001$) anlamlı olarak artmış; Mitral E/A oranı (1.0 ± 0.3 'e karşı 1.3 ± 0.3 , $p=0.0001$) ve mitral Em (0.09 ± 0.03 m/s'ye karşı 0.11 ± 0.03 m/s, $p=0.001$) anlamlı olarak azalmıştı. Mitral Am (0.11 ± 0.02 m/s'ye karşı 0.09 ± 0.02 m/s, $p=0.0001$) ve mitral E/Em oranı (8.8 ± 3.2 'ye karşı 7.6 ± 2.6 , $p=0.017$) hasta grubunda anlamlı olarak artmıştı.

4- Mitral E dalgası deselerasyon zamanı sol atrium pasif boşalma fraksiyonu (β :-0.416, t :-4.498, p :0.000), sol atrium aktif boşalma hacmi (β : 0.465, t :5.205, p :0.000) ve sol atrium aktif boşalma fraksiyonu (β :0.310, t :3.378, p :0.001) için bağımsız bir belirleyici idi.

5- Bu veriler, atriyal elektromekanik gecikme zamanlarının, kemoterapi uygulanan ve kardiyak risk altındaki hastaların erken tanınmasında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

6- Kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda atriyal fonksiyonlar ile LV global longitudinal strain ve strain rate arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. <http://www.cancer.gov/dictionary?CdrID=44004>, Erişim Tarihi: 01.01.2015.
2. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-20.
3. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, Dessi M, Madeddu C, Deidda M, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist*. 2007;12:1124-33.
4. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
5. Durmaz T, Özdemir Ö, Bozkurt E. Antrasiklin Kardiyotoksitesi. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi* 2009;1:25-34.
6. Singal PK, Deally CMR, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart. A concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:817-28.
7. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.
8. Daher IN, Kim C, Saleh RR, Plana JC, Yusuf SW, Banchs J. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography* 2011;28:1061-7.
9. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2002;7:4-12.
10. Nadas J, Sun D. Anthracyclines as effective anticancer drugs. *Expert Opin Drug Discov*. 2006;1:549-68.
11. Peng X, Chen B, Lim CC, Sawyer DB. The cardiotoxicology of anthracycline chemotherapeutics: translating molecular mechanism into preventative medicine. *Mol. Interv*. 2005;5:163–71.
12. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/30323> Erişim Tarihi: 01.01.2015.

13. Cortés-Funes H, Coronado C. Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7:56-60.
14. Arcamone F. Properties of antitumor anthracyclines and new developments in their application: Cain memorial award lecture. *Cancer Res.* 1985;45:5995-9.
15. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31703> Erişim Tarihi: 01.01.2015.
16. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/41867> Erişim Tarihi: 01.01.2015.
17. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/42890> Erişim Tarihi: 01.01.2015.
18. Kuznetsov DD, Alsikafi NF, O'Connor RC, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in the treatment of carcinoma in situ of the bladder. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2:1009-13. Review.
19. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/41744> Erişim Tarihi: 01.01.2015.
20. Kiyomiya K, Satoh J, Horie H, Kurebe M, Nakagawa H, Matsuo S. Correlation between nuclear action of anthracycline anticancer agents and their binding affinity to the proteasome. *Int J Oncol.* 2002;21:1081-5.
21. Wójcik C, DeMartino GN. Intracellular localization of proteasomes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:579-89.
22. Ghosh D, Hossain M, Saha C, Dey SK, Kumar GS. Intercalation and induction of strand breaks by adriamycin and daunomycin: a study with human genomic DNA. *DNA Cell Biol.* 2012;31:378-87.
23. <http://chemoth.com/types/anthracyclines>, Erişim Tarihi: 01.01.2015.
24. Rabbani A, Davoodi J. Effects of anthracycline antibiotic, daunomycin on thymus chromatin: the role of chromosomal proteins. *Gen Pharmacol.* 1994;25:787-93.
25. Mansilla S, Portugal J. Sp1 transcription factor as a target for anthracyclines: effects on gene transcription. *Biochimie.* 2008;90:976-87.
26. Gniazdowski M, Denny WA, Nelson SM, Czyz M. Effects of anticancer drugs on transcription factor-DNA interactions. *Expert Opin Ther Targets.* 2005;9:471-89.
27. Perego P, Corna E, De Cesare M, Gatti L, Polizzi D, Pratesi G, Supino R, Zunino F. Role of apoptosis and apoptosis-related genes in cellular response and antitumor efficacy of anthracyclines. *Curr Med Chem.* 2001;8:31-7.
28. Guano F, Pourquier P, Tinelli S, Binaschi M, Bigioni M, Animati F, Manzini S, Zunino F, Kohlhagen G, Pommier Y, Capranico G. Topoisomerase poisoning activity of novel disaccharide anthracyclines. *Mol Pharmacol.* 1999;56:77-84.
29. Ruiz-Ruiz C, Robledo G, Cano E, Redondo JM, Lopez-Rivas A. Characterization of p53-mediated up-regulation of CD95 gene expression upon genotoxic treatment in human breast tumor cells. *J Biol Chem.* 2003;278:31667-75.

30. Dunkern TR, Wedemeyer I, Baumgärtner M, Fritz G, Kaina B. Resistance of p53 knockout cells to doxorubicin is related to reduced formation of DNA strand breaks rather than impaired apoptotic signaling. *DNA Repair (Amst)*. 2003;2:49-60.
31. Green PS, Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1588:94-101.
32. Licata S, Saponiero A, Mordente A, Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction. *Chem Res Toxicol*. 2000;13:414-20.
33. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J*. 1999;13:199-212.
34. Brock N. The history of the oxazaphosphorine cytostatics. *Cancer*. 1996;78:542-7.
35. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:638-47.
36. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2907> Erişim Tarihi: 01.01.2015.
37. Cyclophosphamide Monograph, 2013. <http://www.bccancer.bc.ca/> Erişim Tarihi: 01.01.2015.
38. Hall AG, Tilby MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev*. 1992;6:163-73.
39. Sistigu A, Viaud S, Chaput N, Bracci L, Proietti E, Zitvogel L. Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design. *Semin Immunopathol*. 2011;33:369-83.
40. <http://cyclophosphamide.net>, Erişim Tarihi: 01.01.2015.
41. Hui MK, Wu WK, Shin VY, So WH, Cho CH. Polysaccharides from the root of *Angelica sinensis* protect bone marrow and gastrointestinal tissues against the cytotoxicity of cyclophosphamide in mice. *Int J Med Sci*. 2006;3:1-6.
42. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62:9-21.
43. Shokrzadeh M, Naghshvar F, Ahmadi A, Chabra A, Jeivad F. The potential ameliorative effects of melatonin against cyclophosphamide-induced DNA damage in murine bone marrow cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:605-11.
44. Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod*. 2006;21:2583-92.

45. Bowcock SJ, Rassam SM, Lim Z, Ward SM, Ryali MM, Mufti GJ. High incidence of therapy-related myelodysplasia and acute leukaemia in general haematology clinic patients treated with fludarabine and cyclophosphamide for indolent lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol.* 2006;134:242-3.
46. Saba, Khan S, Parvez S, Chaudhari B, Ahmad F, Anjum S, Raisuddin S. Ellagic acid attenuates bleomycin and cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity in Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2013;58:210-9.
47. Walker AR, Kleiner A, Rich L, Connors C, Fisher RI, Anolik J, et al. Profound hypogammaglobulinemia 7 years after treatment for indolent lymphoma. *Cancer Invest.* 2008;26:431-3.
48. Ernst E, Girndt M, Pliquett RU. A case of granulomatosis with polyangiitis complicated by cyclophosphamide toxicity and opportunistic infections: choosing between Scylla and Charybdis. *BMC Nephrol.* 2014;15:28.
49. Patel S, Sharma V, Chauhan NS, Dixit VK. A study on the extracts of *Cuscuta reflexa* Roxb. in treatment of cyclophosphamide induced alopecia. *Daru.* 2014;22:7.
50. Youssef M, Mokni S, Belhadjali H, Aouem K, Moussa A, Laatiri A, et al. Cyclophosphamide-induced generalised reticulated skin pigmentation: a rare presentation. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:309-12.
51. Priyadarshini K, Keerthi Aparajitha U. Paclitaxel Against Cancer: A Short Review. *Med chem* 2012:139-41.
52. Kusari S, Singh S, Jayabaskaran C. Rethinking production of Taxol® (paclitaxel) using endophyte biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2014;32:304-11.
53. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44134885> Erişim Tarihi: 01.01.2015.
54. Fauzee NJ. Taxanes: promising anti-cancer drugs. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:837-51.
55. Moos PJ, Fitzpatrick FA. Taxane-mediated gene induction is independent of microtubule stabilization: induction of transcription regulators and enzymes that modulate inflammation and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:3896-901.
56. Shah MA, Schwartz GK. Cell cycle-mediated drug resistance: an emerging concept in cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2001;7:2168-81.
57. Wang J, Lou P, Lesniewski R, Henkin J. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits angiogenesis without affecting cellular microtubule assembly. *Anticancer Drugs.* 2003;14:13-9.

58. Tofthagen C, McAllister RD, Visovsky C. Peripheral neuropathy caused by Paclitaxel and docetaxel: an evaluation and comparison of symptoms. *J Adv Pract Oncol.* 2013;4:204-15. Review.
59. Nguyen Vu H, Lawrence H Jeffrey. Use of gabapentin in the prevention of taxane-induced arthralgias and myalgias. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2004;22:1767-9.
60. Ozcelik B, Turkyilmaz C, Ozgun MT, Serin IS, Batukan C, Ozdamar S, et al. Prevention of paclitaxel and cisplatin induced ovarian damage in rats by a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2010;93:1609-14.
61. Moulin D E, Clark A J, Gilron I, Ware M A, Watson C P N, Sessle B J, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2007;12:13-21.
62. Smith Ellen ML, Bakitas MA, Homel P, Piehl M, Kingman L, Fadul CE, et al. Preliminary assessment of a neuropathic pain treatment and referral algorithm for patients with cancer. *Journal of pain and symptom management.* 2011;42:822-38.
63. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Pathiaki M, Galanos A, Vlahos L. Comparison of pain quality descriptors in cancer patients with nociceptive and neuropathic pain. *In Vivo.* 2007;21:93-7.
64. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2012;20:583-9.
65. Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11:361-76.
66. Markman M. Managing taxane toxicities. *Support Care Cancer.* 2003;11:144-7.
67. Nguyen VH, Lawrence HJ. Use of gabapentin in the prevention of taxane-induced arthralgias and myalgias. *J Clin Oncol.* 2004;22:1767-9.
68. Ertracht O, Malka A, Atar S, Binah O. The mitochondria as a target for cardioprotection in acute myocardial ischemia. *Pharmacol Ther.* 2014;142:33-40.
69. Singal PK, Pierce GN. Adriamycin stimulates low-affinity Ca²⁺ binding and lipid peroxidation but depresses myocardial function. *Am J Physiol.* 1986;250:419-25.
70. Palade P. Drug-induced Ca²⁺ release from isolated sarcoplasmic reticulum. II. Releases involving a Ca²⁺-induced Ca²⁺ release channel. *J Biol Chem.* 1987;262:6142-8.
71. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 1994;28:1063-72.

72. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:4275-9.
73. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J*. 1990;4:3076-86.
74. Minotti G, Cavaliere AF, Mordente A, Rossi M, Schiavello R, Zamparelli R, et al. Secondary alcohol metabolites mediate iron delocalization in cytosolic fractions of myocardial biopsies exposed to anticancer anthracyclines. Novel linkage between anthracycline metabolism and iron-induced cardiotoxicity. *J Clin Invest*. 1995;95:1595-605.
75. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol*. 1984;2:112-7.
76. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: Pathophysiology and prevention. *FASEB* 1997;11:931-6.
77. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol*. 1992;19:529-42.
78. Friess GG, Boyd JF, Geer MR, Garcia JC. Effects of first-dose doxorubicin on cardiac rhythm as evaluated by continuous 24-hour monitoring. *Cancer*. 1985;56:2762-4.
79. Wortman JE, Lucas VS Jr, Schuster E, Thiele D, Logue GL. Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer*. 1979;44:1588-91.
80. Lacasse Y, Bolduc P. Sudden death in leukemic patients treated with doxorubicin. *Can J Cardiol*. 1992;8:53-6.
81. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 1996;125:47-58.
82. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991;266:1672-7.
83. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91:710-7.
84. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339:900-5.
85. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after

- cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911-39.
86. Suter TM, Ewer MS. Cancer Drugs and the Heart: Importance and Management. *Eur Heart J.* 2013;34:1102-11.
 87. Cyclophosphamide Monograph, 2013. <http://www.bccancer.bc.ca/> Erişim Tarihi: 01.01.2015.
 88. Taniguch I. Clinical Significance of Cyclophosphamide-induced Cardiotoxicity. *Intern Med.* 2005;44:89-90.
 89. Kamezaki K, Fukuda T, Makino S, Harada M. Cyclophosphamide-induced Cardiomyopathy in a Patient with Seminoma and a History of Mediastinal Irradiation. *Intern Med.* 2005;44:120-3.
 90. Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman M. Prevention and Management of Cardiotoxicity from Antineoplastic Therapy. *J Support Oncol* 2004;2:251-66.
 91. Angelucci E, Mariotti E, Lucarelli G, Baronciani D, Cesaroni P, Durazzi SM, et al. Sudden cardiac tamponade after chemotherapy for marrow transplantation in thalassaemia. *Lancet.*1992;339:287-9
 92. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21:277-82.
 93. Potáčová A, Adamcová M, Cajnáková H, Hrbatová L, Sterba M, Popelová O, et al. Evaluation of ECG time intervals in a rabbit model of anthracycline-induced cardiomyopathy: a useful tool for assessment of cardioprotective agents. *Physiol Res.* 2007;56:251-4.
 94. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:1063-93.
 95. Ayhan S, Ozturk S, Dikbas O, Erdem A, Ozlu MF, Baltaci D, et al. Detection of subclinical atrial dysfunction by two-dimensional echocardiography in patients with overt hyperthyroidism. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105:631-8.
 96. Sarıkaya S, Sahin S, Oztürk S, Akyol L, Altunbaş F, Karaman K, et al. Detection of atrial electrical and mechanical dysfunction in non-dipper pre-hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36:465-70.

97. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-47.
98. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012;126:2749-63.
99. Bachur NR. Anthracycline Antibiotics. *Cancer Growth and Progression* 1989;10:125-30.
100. Jensen BV. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol.* 2006;33:15-21.
101. Rickard J, Kumbhani DJ, Baranowski B, Martin DO, Tang WH, Wilkoff BL. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with Adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;105:522-6.
102. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16:315.
103. Cirillo R, Sacco G, Venturella S, Brightwell J, Giachetti A, Manzini S. Comparison of doxorubicin and MEN 10755 induced long-term progressive cardiotoxicity in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:100-8.
104. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808-15.
105. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, Pfeffer MA; Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005;112:3738-44.
106. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation.* 2003;108:977-82.
107. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA.* 1978;240:1603-6.
108. Kinova E, Goudev A. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity - Biomarker and Echocardiographic Evaluation, *Cardiotoxicity of Oncologic Treatments*, Prof. Manuela Fiuza (Ed.), (2012).

109. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fosså A, Fosså SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107:472-7.
110. Ammon M, Arenja N, Leibundgut G, Buechel RR, Kuster GM, Kaufmann BA, et al. Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy-associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J Card Fail.* 2013;19:629-34.
111. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer.* 2006;42:3191-8.
112. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, Merlet P, Shamsaldin A, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer.* 2004;91:37-44.
113. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-92.
114. Ozer N, Yavuz B, Can I, Atalar E, Aksöyek S, Ovünç K, et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:945-8.
115. Cui QQ, Zhang W, Wang H, Sun X, Wang R, Yang HY, et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2008;31:74-8.
116. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol.* 1998;82:756-61.
117. Zehir R, Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Kaymaz O, Aykan AC, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with polycystic ovary syndrome. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;41:137-43.
118. Yagmur J, Yetkin O, Cansel M, Acikgoz N, Ermis N, Karakus Y, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16:83-8.

119. Yagmur J, Cansel M, Acikgoz N, Ermis N, Yagmur M, Atas H, et al. Assessment of atrial electromechanical delay by tissue Doppler echocardiography in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:779-83.
120. Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:732-8.
121. Acar G, Sayarlioğlu M, Akçay A, Sökmen A, Sökmen G, Yalçintaş S, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37:447-53.
122. Aktoz M, Yilmaztepe M, Tatli E, Turan FN, Umit EG, Altun A. Assessment of ventricular and left atrial mechanical functions, atrial electromechanical delay and P wave dispersion in patients with scleroderma. *Cardiol J*. 2011;18:261-9.
123. Ceyhan C, Meydan N, Barutca S, Tekten T, Onbasili AO, Ozturk B, et al. Influence of high-dose leucovorin and 5-fluorouracil chemotherapy regimen on P wave duration and dispersion. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29:267-71.
124. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, Alaeddini F, Saidi B. Prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting via atrial electromechanical interval and use of amiodarone prophylaxis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8:421-5.
125. Workman AJ. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010;381:235-49.
126. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751-68.
127. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:945-52.
128. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1283-9.

129. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Hemberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:141-6.
130. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:77-84.
131. Mor-Avi V, Lang RM. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:85-7.
132. Lorenzini C, Corsi C, Aquilina M, Gardini AC, Rocca A, Frassinetti L, et al. Early Detection of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients from Real-time 3D Echocardiography. *Computing in Cardiology* 2013;40:249-52.
133. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA, Moslehi J, Kwong RY. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol.* 2012;110:1679-86.
134. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:596-603.