



**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman: Prof. Dr. Rasim ENAR**

**KRONİK LÖSEMİ HASTALARINDA SUBKLİNİK  
KARDİYOTOKSİSİTENİN NON- İNVAZİF TESTLER İLE  
ARAŞTIRILMASI**

**(Kardiyoloji Uzmanlık Tezi)**

**Dr.Timor Bigmurad OMAR**

**İSTANBUL-2015**

## ÖNSÖZ

*Asistanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve her konuda yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof.Dr. Hüsnüye YÜKSEL'e;*

*Kalp yetmezliği polikliniğinde ve yatan hasta kliniğinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, hayata ve mesleğime dair bilgi ve tecrübelerinden faydalanabildiğim için kendimi şanslı hissettiğim, asistanlığım boyunca ve tezimin her aşamasında desteğini, yardımlarını ve bilgisini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Rasim ENAR'a;*

*Katater laboratuvarında birlikte çalıştığımız, invaziv kardiyojolojiyi sevdiiren, bilgi ve tecrübelerini her daim paylaşan sayın Prof. Dr. Zeki ÖNGEN'e ve sayın Prof. Dr. Bilgehan KARADAĞ'a;*

*Asistanlık eğitimim süresince bilimsel yardımları için ve şefkatli yaklaşımı için sayın Prof.Dr. İbrahim KELEŞ'e*

*Noninvaziv laboratuvarında noninvaziv testlere, genel kardiyojolojiye ve bilimselliğe bakış açımızı geliştiren ve tez yürütme süresince yardımcı olan sayınDoç.Dr.Barış İKİTİMUR ve Uzm. Dr. Burçak KILIÇKIRAN AVCI'ya;*

*Her türlü ihtiyacımızda ilgilenmeye hazır olan ve yardımlarını esirgemeyen diğer tüm hocalarıma;*

*Tez yazım aşamasında yardımcı olan sayın Dr.Murat ÇİMCI'ye; İstatistik analizde yardımcı olan sayın Dr.Sabanur ÇAVDAR'a;*

*İyi ve kötü günde yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen, sayın Dr. Hasan Ali BARMAN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;*

*Ayrıca hiç bir zaman sevgisini, ilgisini eksik etmeyen sevgili eşim Sümeyra OMAR'a; Dualarını eksik etmeyen sevgili anneme ve babama,sevgili kardeşlerim Shahrukh'a ve Farhad'a ; son olarak oğlum Yiğit'e sabırlarından, yardımlarından ve hoşgörülerinden dolayı çok teşekkür ederim.*

*Saygılarımla*

*Dr. Timor Bigmurad OMAR*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	x
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. Sol Ventrikül Disfonksiyonu .....	4
2.2. Kanser Hastalarında Kalp Yetersizliğinin Teşhisi .....	5
2.3. SV Disfonksiyonu ile İlişkilendirilmiş Kanser Tedavileri .....	8
2.3.1. Tedaviler .....	8
2.3.1.1. Antasiklinler .....	8
2.3.1.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri .....	10
2.3.1.3. Alkile Edici Ajanlar .....	10
2.3.1.4. Antimetabolitler .....	11
2.3.1.5. Antrimikrotubul Ajanlar .....	11
2.3.1.6. Monoklonal Antikorlar .....	12
2.3.1.7. İnterferonlar .....	12
2.3.2. Kanser Hastalarında Kalp Yetersizliği Tedavisi .....	12
2.3.3. Takip ve İzleme .....	13
2.4. Miyokardiyal İskemi .....	13
2.5. Antrosidin Neden Olduğu Kardiyomiyopati (AC-KMP) .....	14

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>15</b>
3.1. Hasta popülasyonu .....	15
3.2. Çalışmaya alınma kriterleri .....	17
3.3. Dışlanma Kriterleri.....	17
3.4. Sonlanım noktaları .....	17
3.4.1. Birinci sonlanım noktaları: .....	17
3.4.2. İkinci sonlanım noktası:.....	18
3.5. İncelenen klinik ve elektrokardiyografik parametreler ve tanımları.....	18
3.5.1. Klinik .....	18
3.5.2. Elektrokardiyografik Yöntemler.....	19
Fragmente QRS tanımı.....	19
Sol Ventrikül Fonksiyonu ve Fragmente QRS.....	20
3.5.3. Ekokardiyografik Değerlendirme .....	21
3.5.3.1. Konvansiyonel parametreler ile değerlendirme.....	21
3.5.3.2. Sol Ventrikül Sistolik İşlev Bozukluğunun Değerlendirilmesi .....	21
3.5.3.3. Sol Ventrikül Diyastolik İşlev Bozukluğunun Değerlendirilmesi.....	22
3.6. Laboratuvar Tetkikleri .....	23
3.7. İstatistiksel Yöntem.....	24
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>40</b>
<b>6. REFERANSLAR</b> .....	<b>47</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kemoterapi ile ilişkili kardiyomyopatinin iki formu .....	2
Tablo 2. Sorgulanan ve bakılan demografik özellikler ve fizik muayene bulguları .....	16
Tablo 3. Sorgulanan risk faktörleri ve hastalık hikayesi .....	16
Tablo 4. EKG ve EKO da bakılan parametreler .....	18
Tablo 5. Sorgulanan ve bakılan laboratuvar değerleri ve ilaç kullanım öyküsü.....	23
Tablo 6. Demografik özellikler ve risk faktörleri .....	25
Tablo 7. Alt gruplara göre hasta sayıları.....	27
Tablo 8. Başlangıç ve takipte vücut kitle indeksi (VKİ)'nin seyri .....	27
Tablo 9. Başlangıç ve takipte kalp hızının seyri .....	28
Tablo 10. Başlangıç ve takipte sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu(EF)'nin seyri.....	30
Tablo 11. Başlangıç ve takipte diyastolik disfonksiyonu görülme oranı.....	30
Tablo 12. Başlangıç ve takipte pulmoner arter sistolik basıncının seyri .....	31
Tablo 13. Başlangıç ve takipte pulmoner hipertansiyon görülme oranı .....	32
Tablo 14. Başlangıç ve takipte PR süresi .....	32
Tablo 15. Başlangıç ve takipte PR dispersiyonu'nun seyri .....	33
Tablo 16. Başlangıç ve takipte QRS kompleksi süresi .....	34
Tablo 17. Başlangıç ve takipte QT intervalı .....	34
Tablo 18. Başlangıç ve takipte QT dispersiyonu'nun seyri .....	35
Tablo 19. Başlangıç ve takipte T dalga şekil değişikliği oranları.....	36
Tablo 20. Başlangıç ve takipte fQRS görülme oranları .....	36
Tablo 21. Başlangıç ve takipte Troponin düzeyi'nin seyri.....	37
Tablo 22. Başlangıç ve takipte Pro-BNP düzeyi'nin seyri.....	38
Tablo 23. KML ve KLL hastalarında görülen elektrokardiyografik ve dinamik değişikliklerin karşılaştırılması.....	39

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Troponin: AMI ve non-iskemik durumlarda (kanseri tedavisi sırasında, kardiyotoksikite markeri) troponin düzeyinin seyri .....	8
Şekil 2. Fragmente QRS. ....	20
Şekil 3. 12-derivasyonlu EKG de fragmente QRS şekilleri .....	20
Şekil 4. Koroner arter hastalığı risk faktörleri oranları.....	26
Şekil 5. Başlangıç ve takipte kalp hızı seyri .....	29



## KISALTMALAR

12-D	: 12 derivasyon
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi
AF	: Atriyal fibrilasyon
AKÖ	: Ani kardiyak ölüm
AKY	: Akut kalp yetersizli
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
AV	: Atriyovenriküler
CRP	: C reaktif protein
CW	: Sürekli akım
KLL	: Kronik lenfoid lösemi
KML	: Kronik miyeloid lösemi
DEF	: Düşük Ejeksiyon fraksiyonu
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
SVEF	: Sol ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
fQRS	: Fragmente QRS
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
KEF	: Korunmuş Ejeksiyon fraksiyonu
KKB	: Kalsiyum kanal blokerleri
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KMP	: Kardiyomiyopati

KY	: Kalp Yetersizliği
LBBB	: Sol dal bloğu
MI	: Miyokart enfarktüsü
MRA	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
NT Pro BNP	: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid
NYHA	: New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıfı
PAH	: Periferik arter hastalığı
PASB	: Pulmoner arter sistolik basıncı
Pro BNP	: Pro B tipi natriüretik peptid
PW	: Vurulu akım
SA	: Sol Atriyum
SV	: Sol Ventrikül
SVO	: Serebro vasküler olay
TDI	: Doku doppler
TÖE	: Trans özofajiyel ekokardiyografi
VF	: Ventriküler fibrilasyon
VT	: Ventriküler taşikardi
KT	: Kemoterapi
AMİ	: Akut miyokard enfarktüsü
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
EMB	: Endomiyokardiyal biyopsi
KAH	: Koroner arter hastalığının
RF	: Risk faktörü
HKL	: Hiperkolesterolemi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
KH	: Kalp hızı

## ÖZET

### **Kronik Lösemi Hastalarında Subklinik Kardiyotoksitenin Non- İnvazif Testler ile Araştırılması**

**Amaç:** Çalışmada altta yatan yapısal kalp hastalığı olmayan, kemoterapi alan ve almayan kronik lösemi tanısı mevcut hastalarda bir yıllık izlem boyunca sol ventrikül fonksiyonlarının ve elektrokardiyografik bulgularının araştırılması amaçlanmıştır.

**Metod:** Çalışmaya Mart 2014 – Nisan 2015 tarihleri arasında, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğinde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan kronik lösemili 111 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Başlangıçta, 6. ve 12. aylarda kalbin mekanik, elektrokardiyografik bulgularına non-invazif testler ile seri olarak bakılmıştır. Birinci sonlanım noktaları hemodinamik instabilite, semptomatik veya asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu (EF<%45) veya orta-ileri diyastolik disfonksiyon, malign aritmiler, atriyoventriküler veya intraventriküler bloklar, kardiyovasküler ölüm, troponin seviyesinin yükselmesi, EF’de %5’ den fazla düşme olması ve ikinci sonlanım noktası ise non kardiyak mortalite olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Çalışmanın yürütüldüğü süre içinde 2 (%1,8) hasta birinci (atriyal fibrilasyon); 4 (%3,6) hasta ikinci sonlanım noktası olmak üzere toplam 6 (%5,4) hasta sonlanım noktasına ulaştı. Ancak asıl önemli olan sonlanım noktasına ulaşmayan hastaların tamamında, asemptomatik olmak ile beraber, takipte hemodinamik ve elektrokardiyografik değişiklikler gözlemlendi. EF’de kantitatif olarak düşme görülürken diyastolik disfonksiyon görülme oranında da artış görüldü. Yine takipte QT intervalinde ve QT dispersiyonunda uzama olduğu tespit edildi. Olası kardiyak olayların önemli bir göstergesi olan fragmente QRS (fQRS) görülme oranında da artış saptandı. Miyokard hasarının belirteci olan troponin seviyesinin normal aralığın üst sınırında seyrettiği görüldü. Bunların hepsi çalışma hastalarında, asemptomatik olsa bile, miyokard hasarının başladığını ancak daha başlangıç aşamasında olduğunu göstermektedir.

**Sonuç:** Kemoterapi sırasında kardiyak disfonksiyonun subklinik teşhisi güçtür, bunun en önemli sebebi hastaların çoğunluğunun kardiyak olarak başlangıç ve kısa-orta döneminde non-invazif testlerdeki anlamlı değişikliklere rağmen asemptomatik seyretebilir. Dolayısı ile gelecekteki olası kardiyak olayların önlenmesi için (erken RAAS inhibisyonu ve KT programının düzenlenmesi ile) bu değişikliklerin daha başta dikkate alınıp, yakın takip ile izlenmesi gereklidir.

## ABSTRACT

### **The Investigation of Cardiotoxicity by Non-Invasive Tests in Patients with Chronic Leukemia**

**Aim:** In this study, left ventricular functions and electrocardiographic findings of chronic leukemia patients followed with or without chemotherapy, were investigated during a one year follow-up period.

**Methods:** A total of 111 chronic leukemia patients admitted to the outpatient hematology clinics of Istanbul University, Cerrahpaşa School of Medicine between March 2014 and April 2015 who met the inclusion criteria were enrolled. Mechanical and electrocardiographic findings of heart were determined using non-invasive tests at the beginning of the study and serially on visits carried out 6 and 12 months after enrollment. Primary end-points were described as the occurrence of hemodynamic instability, symptomatic or asymptomatic left ventricle dysfunction (EF < 45%) or significant diastolic dysfunction, malignant arrhythmias, atrioventricular or intraventricular blocks, cardiovascular mortality, rise in troponin levels, drop in EF of more than 5% and secondary end-point was non-cardiac mortality.

**Results:** During the follow-up period, a total of 6 patients (5.4%) reached the pre-specified study endpoints (2 patients (1.8%) reached primary endpoint (atrial fibrillation) and secondary endpoint was observed in 4 patients (3.6%)). Interestingly, in all other patients who have not reached the endpoints, several hemodynamic and electrocardiographic changes, albeit asymptomatic, were observed. Quantitative reductions in EF were observed as well as an increase in the frequency of diastolic dysfunction. Increments in QT intervals and QT dispersions were demonstrated. Also the frequency of the presence of fragmented (fQRS) QRS, a marker of future cardiac events, were found to be increased. The myocardial injury indicator Troponin levels were found to be around the upper limit of normal range in these patients. All these findings were thought to suggest that myocardial injury had started but has not yet advanced in the study patients.

**Conclusion:** The diagnosis of subclinical cardiac dysfunction during chemotherapy is difficult. The most important reason behind this observation is the fact that most of these patients do not display any symptoms despite the presence of significant alterations in non-invasive tests initially and in short and medium term. Hence, in order to prevent future possible cardiac events by early RAAS inhibition and adjustment of chemotherapy programs, these changes should be recognized early, at the initiation of therapy and monitored closely.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıp dünyasındaki tüm gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler dünyada ölümün başta gelen sebeplerindendir. Kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler ayrı ayrı olarak değerlendirildiğinde tanı ve tedavide yeterince bilgi mevcut olmasına karşın her iki hastalık aynı bireyde ortaya çıkması durumunda nasıl bir strateji izlenmesi konusunda yeterince bilgi yoktur.

Dolayısı ile kronik lösemi tanılı hastalıklarda almakta olan tedaviden bağımsız olarak hastalığın primer etkilerinin kalbin mekanik ve elektrokardiyografik fonksiyonlarına etkisi araştırılması amacıyla çalışma yürütülmüştür.

Malignite ve kardiyovasküler hastalıklarının prevalansı yüksek olması ve maligniteler bazı kardiyovasküler hastalıklara neden olması nedeniyle bu iki hastalığın aynı hastada bulunması yüksek olasıdır. Bu iki hastalığın tek hastada bulunması tedaviyi zorlaştırmaktadır, çünkü birini tedavi ederken diğeri tedaviden olumsuz etkilenebilir. Kanserde kullanılan kemoterapik ajanlar tedavinin değişik dönemlerinde veya sonrasında kardiyomiyopati, perikardit, miyokardit, aritmi, elektrokardiyogram değişiklikleri, miyokardiyal iskemi, ve miyokard enfarktüsüne neden olabilmektedir. Ayrıca malign hastalığın kendisi de değişik mekanizmalar ile kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlar: 1.tümörün neden olduğu hiperkuagulasyon, 2.tümörden salınan miyokardi baskılayıcı faktörler, 3.aneminin eşlik etmesi nedeniyle artmış kardiyak yük gücü, 4.hastanın genel güçsüz ve zayıf durumu.(1)

Kanser hastalarında hafif dereceden ileri dereceye kadar değişik formda sol ventrikül (SV) disfonksiyonu bulunabilir. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapik ajanların sol ventrikül fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bilinmekle beraber çoğu zaman bu ilişki net olarak tanımlanamamaktadır.(2)

## 2. GENEL BİLGİLER

Kemoterapi ile ilişkili kardiyomiyopati iki tip olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) Tip 1 genellikle geri dönüşümsüz, doza bağlı, serbest radikal aracılığıyla oluşan ve ultrayapısal değişiklikler ile ilişkili olan kardiyomiyopatidir. Doksurubisinin kardiyotoksik yan etkisi ile oluşan kardiyomiyopati bu tipe örnek olarak verilebilir. Tip 2 ise genellikle geri dönüşümlü, dozdan bağımsız ve ErbB2 sinyalinin blokajı aracılığı ile oluşur ve ultrayapısal değişiklikler ile ilişkili değildir. Ayrıca imatinib gibi tirozin kinaz inhibitörler de ultrayapısal değişiklikler oluşturup kardiyomiyopati yapabilirler. (2,3)

**Tablo 1. Kemoterapi ile ilişkili kardiyomiyopatinin iki formu**

	Tip 1	Tip 2
İlaç sınıfı	<b>Antrasiklin</b>	<b>Trastuzumab</b>
Doz etkisi	Kümülatif	Doz ile ilişkisiz
Tekrarlama	Tekrarlama olasılığı yüksek	Tekrarlama olasılığı düşük
Morfolojik değişiklikler	Vacuole, miyofibrillerdedüzensizlik, nekroz	Ultrayapısal değişiklikler görülmez
Mekanizma	Serbest radikal oluşumu, oksidatif stres/hasar	ErbB2 sinyalinde blokaj
Prognoz	Hasar genelde geri dönüşümsüz	Genelde geri dönüşümlü

Modified from Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol 2005;23:2900-2.

Lösemili ve lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar tek organ hastalığı olarak düşünülmemelidir. Sitokin, hormon ve benzeri gibi pek çok mediyatör aracılığı ile pek çok organ üzerine etkisi olan hastalıklardır. Bu hastalıklarda kullanılan kemoterapinin sol ventrikül fonksiyonlarını olumsuz etkilediği pek çok araştırmada gösterilmesine rağmen lenfoproliferatif hastalıkların kendisinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisini gösteren çok fazla araştırma yoktur. Buna karşı lenfoproliferatif hastalıklar ortama salınan değişik mediyatörler aracılığıyla kalp fonksiyonunu olumsuz etkileyebileceğini düşünmek de mümkündür. Ayrıca lenfoproliferatif hastalıklarda meydana gelen inflamasyon ve enfeksiyonlar da miyokard hasarına yol açabilir. Miyokard hasarı

neticede kalp yetmezliği olarak sonuçlanabilir. Kalp yetmezliği ejeksiyon fraksiyonunda azalma şeklinde olabileceği gibi ejeksiyonu fraksiyonu korunmuş şeklinde de olabilir ki yapılan son çalışmalarda ejeksiyonu fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği kalp yetmezliklerinin %50 sini oluşturmaktadır.(4)

Kanser hastalarında miyokardiyal hasarı veya gelişen kalp yetersizliği tanısı ve prognozunda kullanılan markerler arasında 12-derivasyonlu yüzeylektrokardiyogram, troponin,pro-BNP, kreatinin kinaz, CK-MB, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve bazı diğer kan örneklemelerine bakılabilir.(5,6)

Miyosit stresinde, BNP en çok araştırılan belirteçtir. ProBNP kalp duvarının gerilmesine ve nörohormonal aktiviteye bağlı olarak kalp tarafından sentezlenir ve salınır.Plazmada BNP konsantrasyonu arttıkça natrüz, vazodilatasyon, renin anjiotesin sisteminin inhibisyonu, adrenarjikaktivitenin azalmasına ve miyokardiyal gevşemeye neden olur. Serum pro-BNP düzeyininEjeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliğinde olduğu gibi ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği ile de ilişkili olduğu son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Pro-BNP kalp yetmezliği tanısında kullanılmasının yanında prognozun belirlenmesinde de kullanılmaktadır.(6,7) BNP düzeyi pulmonar dispne ile kardiyak dispne ayırıcı tanısında da oldukça yardımcı bir belirteçtir. BNP kanser hastalarında kemoterapinin kardiyotoksik etkilerini gözlelemede sıkça kullanılan bir testtir(16). Kemoterapi sonrası BNP düzeyinin yükselmesi sol ventrikül sistolik fonksiyonun bozulmasından ziyade sol ventrikül diyastolik fonksiyonun bozulması ile daha fazla ilişkilidir.(17,18)

Troponin miyokard hasarını gösteren yüksek sensivite ve spesifiteye sahip bir belirteçtir. Özellikle erken dönemde serumda yükseldiği için miyokard enfarktüsünde kullanılır. Yüksek sensitif troponin kullanıma giriş ile bu belirtecin miyokard enfarktüsü dışı alanlarda da kullanılabilirdiği öne sürülmüştür(6). Kemoterapi sonrası erken ve geç dönemde troponin düzeyinde yükselme olması artmış kardiyak olay insidansı ile ilişkilidir.(19)

Lenfoproliferatif hastalarda sistemik inflamasyon sonucu interlökin-6, C-reaktif protein(CRP), TNF, sedimasyon seviyelerinde de artış saptanmaktadır. CRP kalp yetmezliğinin ciddiyeti ve prognozu ile ilişkilidir.(6,8)

12-derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG)'in normal olması sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunu%80- %90' lara varan oranda ekarte edebilir. Miyokard hasarı

sonucunda gelişen kalp yetmezliği hastalarının çoğunda anormal elektrokardiyografik bulgular izlenir. Bunlar; patolojik Q dalgaları, intraventriküler ileti bozuklukları, atrioventriküler,sinoatrial ileti bozuklukları, elektriki aksapması, atriyal fibrilasyon, malign ventriküler aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, PR mesafesinin uzaması veya kısalması, PR mesafesinin yükselmesi veya çökmesi, QRS morfolojisinin bozulması, QRS mesafesinin uzaması, QT dispersiyonu, ST segment değişiklikleri, QT uzaması ve T dalga değişiklikleri olabilir.(9,10,11)

Yine kalp fonksiyonunu göstermek için transtorasik ekokardiyografi (TTE) iyi bir yöntemdir. TTE kalbin yapısını ve fonksiyonu gösteren iyi araçtır. Kalp boşluklarının boyutunu Sol ventrikülün segmenter duvar kasılmasını, hareketini ve kalınlığını, ejeksiyon fraksiyonunu göstermede iyi bir tetkik iken bunun yanında ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğini göstermede de yardımcı olur.(12,13)

Kemoterapi sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olan asemptomatik hastaların %50'sinde diyastolik disfonksiyon vardır. Kardiyotoksitenin bulguları ve klinik semptomları yok iken vakaların %25'inde kemoterapi sonrası önemli ekokardiyografik değişiklikler gözlenebilir. Kardiyotoksisteve yapısal hasarı erken evrede saptamak için yukarıda sözü geçen biyomarkerler yardımcı olabilir.(14,15)

Malig nitelerde kullanılan pek çok ajan kardiyomiyopati ve kardiyovasküler hastalık yapma potansiyeline sahiptir. Aşağıda bu ajanlardan ve kardiyotoksik etkilerinden söz edilecektir. Kardiyotoksiste gelişmesinde risk faktörleri olarak ila çın dozu, veril iş hızı, çok genç veya yaşlı olmak, kadın cinsiyet, hipertansiyon ve daha önceden var olan kalp hastalığı sayılabilir.(20)

## **2.1. Sol Ventrikül Disfonksiyonu**

Kanser hastalarında SV disfonksiyonu değişik şekillerde bulunur (hafiften subklinik ve belirgin KY'ye kadar). Kalp yetersizliği ve kanserin birlikteliğinin sıklığının yüksek olmasının sebebi; herikisinin de yüksek prevalansı ve belirli tipteki kanser tedavilerinin kardiyotoksik etkileridir.

Ancak, belirli tipteki kanser tedavileri ve bunların kalp üzerindeki zararlı etkileri arasındaki nedensel ilişki her zaman iyi saptanamayabilir.

Önceden varolan kalp hastalığı ve birlikte kullanılan çoklu antikanser tedavi modelleri, hastada belirli kanser tedavisi ve onun olası kardiyotoksitesinin ötesinde komplikasyonlar ile de ilişkili olabilir.

Kemoterapi ile ilişkili kardiyomyopatinin (KMP) iki şekli öne sürülmüştür (Tablo1).

- Tip-I kemoterapi-ilişkili KMP; sıklıkla geri dönüşümlü değildir, serbest radikal oluşumu ile yönetilir ve ultra-yapısal değişiklikler ile ilişkilidir. Bu tipe örnek Doxorubicin'in toksik etkisidir.
- Tip-II kemoterapi-ilişkili KMP; aksine sıklıkla geriye dönüşümlüdür, doza bağımlı değildir, bloke olmuş ErB2, sinyalleri ile yönetilir ve genellikle ultra-yapısal değişiklikler ile ilişkilendirilmemiştir.(2) Bundan başka tirozin kinaz inhibitörleri imatinib (Glevec), ultrayapısal değişikliklerin bir başka tipine neden olur (mitokondriyal anormallikler ve membran helezyonlarının, vakuollar ve sarko-(endo)-plazmik retikulum da birikmesi dahil).(3)

## **2.2. Kanser Hastalarında Kalp Yetersizliğinin Teşhisi**

Kanser hastalarında KY teşhis edilmesi sıklıktır. KY ve kanser birçok semptom ve bulguyu paylaşır (kalp yetmezliği ve kanser hastalarında benzer semptom ve bulgular izlenebilir), bunlar yorgunluk, dispne, artmış juguler venöz dolgunluk, veya akciğer muayenesinde raller gibi. Dolayısı ile kanser hastalarında konjestif KY teşhisini koymak için rutin teşhis yöntemlerine daha spesifik testlerin eklenmesine gerek duyulmaktadır.

Endomiyokardiyal biyopsi (EMB), antrasiklinin neden olduğu KMP'nin teşhisinde oldukça duyarlı ve spesifik bir testtir. EMB muayenesi SV disfonksiyonunu (ekokardiyografi veya radyonüklid incelemeler ile) saptanmadan önce kardiyotoksitesiteyi erken tesbit edebilir.(45) Ancak ilacın neden olduğu her tip KMP'de, kardiyak hasar saçılmış olduğundan EMB ile güvenilir olarak kesin tanı saptanamayabilir. Ayrıca trastuzumab-ilişkili kardiyak disfonksiyon antrasikline benzer ultra-yapısal değişikliklere neden olmaz.(46) Dolayısı ile kanser hastalarında SV disfonksiyonunu teşhis etmek için sıklıkla alternatif ve daha pratik (tercihen noninvazif) metodlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Radyonüklid ventrikülografi ve ekokardiyografi kemoterapinin neden olduğu KMP'yi saptayabilmek için sık kullanılır. Genelde görsel ekokardiyografik SVEF'si ile kantitatif radyonüklid SVEF'si arasında iyi bir korelasyon vardır, fakat kardiyak fonksiyonun izlenmesinde radyonüklid anjiyografi pratik olmamakla sık kullanılmaktadır, çünkü SVEF'si ölçümü daha iyi üretilebilmektedir (ekokardiyografiye avantajları: -hastaya özel göğüs duvarı deformitesi ve hasta pozisyonu gibi tekniğe bağlı: -radyonüklid yöntemle daha iyi ölçüm alınması- bu olumsuz faktörlerden en az etkilenir.(47)

Bununla birlikte her iki metodla belirlenen SVEF'leri arasında yakın korelasyongözükmemektedir. Olguya özel önemli bireysel farklılıklar da gösterebilirler.

- Dolayısı ile, kemoterapi alan hastanın kalp fonksiyonları izlenecekse, tekrarlayan ölçümlerde aynı görüntüleme modeli kullanılmalıdır.
- SVEF'sinde düşme klinik ile ilgili düşünülmesidir, bilindiği gibi erken kalp hasarının tayin edilmesinde SVEF'si duyarlı olabilir.(45) Kemoterapiden sonra, ekokardiyografide normal SVEF'li asemptomatik hastaların %50'sinde diastolik disfonksiyon vardır(48). Kardiyotoksitenin bulgu ve semptomlarının yokluğunda, kemoterapiden sonra olguların %25'inde anlamlı ekokardiyografik bulgular bildirilmiştir.(15)
- Yapısal (hücrese) hasar, fonksiyonel bozulma ve SVEF'sinde düşme olmadan önce gelebilir, bundan dolayı kardiyotoksite ve KMP'nin erken saptanmasında kardiyak biyomarkerler yardımcı olabilir.
  - a. BNP ölçümü:** Dispne ve kalp yetersizliği olan hastalarda faydalıdır. BNP düzeyi dispnenin pulmoner ve kardiyak sebeplerinin ayırt edilmesinde yardım eder (49). Bu test kardiyotoksik kemoterapinin etkilerinin izlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır.(16,17)

BNP, artmış hücrese hasarın sonucu kitlesel miyokardiyal disfonksiyonunun markeridir, SV'de yükselmiş dolum basıncı ve volumunu işaret eder; dolayısı ile hemodinamik olarak bozulmuş diastolik ve sistolik fonksiyonları indirerek yansıtır.

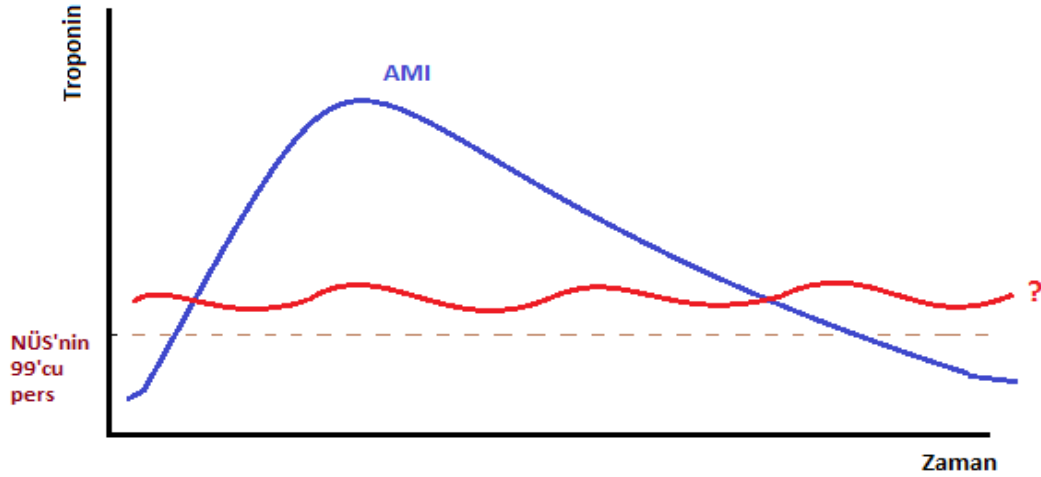
Kemoterapi hastalarında BNP'nin yükselmesi, SV diastolik fonksiyon bozulması ile sistolik fonksiyon bozulmasına göre daha yakın ilişkilidir(18).

**b. Kardiyak troponin düzeyinin ölçümü:** Kemoterapi sonrasında erken ve geç miyokardiyal hasarın (mikroskopik) belirlenmesinde troponin düzeyinin seri ölçümü yardımcıdır (19,50). Tedavi takibinde troponin düzeylerinin erken ve geç yükselişi artmış kardiyak olay insidensi ile birlikte dir(19). Özellikler inatçı (süreğen) troponin yüksekliği olan hastalarda kardiyak olaylar anlamlı olarak daha sıktır. Kemoterapinin takibinde troponin yükselmesi olmayan hastalarda kardiyak komplikasyonların insidensi düşüktür.(19)

Kemoterapi sonrası troponin yükselmesi, daha sonra SVEF’inde düşme gelişecek hastaların belirlenmesinde de yardımcıdır.

Dolayısı ile bu basit yatakbaşı bakılabilen testler kalp yetersizliği ve kanserin sebep olduğu semptomların ayırt edilmesinde yardımcıdır, kalp yetersizliğini ima eden semptomları olan kanser hastalarında bu testlerin yapılması erkenden düşünülmelidir.

- Yükselmiş BNP düzeyi KKY teşhisi için faydalıdır, fakat kanserli hastalarda SV volum yüklenmesi bulguları olmadan da yükselmiş BNP düzeyi göze çarpabilir (orta derece yükselmiş; >NÜS, <NÜSX2), alttaki sepsise bağlı olabilir. (51)
- Kemoterapinin neden olduğu KMP’ye götüren süreç öncelikle kardiyomiyosit hasarı (troponin yüksekliği; NÜSX2 gibi) ile başlamakta ve giderek artan kitlesel fonksiyonel miyokardiyum kaybı (BNP yükselmesi) ile ventrikül fonksiyon bozukluğuna (ekokardiyografi ile) götürür.
- Dolayısı ile, teşhis parametrelerinden önce troponin düzeyi yüksektir (-mikro hasarda küçük artış, makro hasarda Mİ’deki gibi daha büyük miktarlarda; “yükseliş “delta” paterni göstermez, şekil 1’deki gibi süreğendir).Zamanla devam eden miyosit kaybına bağlı SV volum ve basınç yükselmesinin markeri BNP’de yükselecektir. SVEF’sinin ise bundan sonraki evrede düşmesi beklenmektedir(fazla kardiyomiyosit kaybı sonucu sistolik disfonksiyon).



**Şekil 1. Troponin: AMI ve non-iskemik durumlarda (kanser tedavisi sırasında, kardiyotoksikite markeri) troponin düzeyinin seyri**

(NÜS:Normalin üst sınırı; AMI: Akut miyokard infarktüsü; ?: Non-iskemik durumlarda troponin düzeyinin seyri)

- Diastolik disfonksiyonun daha erken görülmesi beklenmektedir; muhtemelen kemoterapiye bağlı miyokardiyumda inflamasyon reaksiyonunun sonucunda ödem oluşması ve SV duvarının kompliyansının bozulmasındandır (Mİ ve miyokarditteki gibi).

## 2.3. SV Disfonksiyonu ile İlişkilendirilmiş Kanser Tedavileri

### 2.3.1. Tedaviler

Birçok kanser tedavisi KY gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Toplanmış doz, verilme çizelgesi, dozlar arasındaki intervaller, birlikte kullanılan kombine dipe kardiyotoksi tedaviler, belirli kemoterapilerin KMP'ye sebep olma olasılığını belirler. Bazı kemoterapi ajanlarının seçilmiş yan etkilerinin insidensini göstermektedir.

#### 2.3.1.1. Antasiklinler

Antasiklinlerin neden olduğu kardiyomiyopati (KMP) ilaçların neden olduğu KMP'lerden en çok araştırılmıştır. Antrasiklinlerin (doksorubisin, daunorubisin ve epirubisin) kardiyotoksitesisi genellikle doza bağımlı ve toplanmıştır (kümülatif-birikmiş doz).(27) <math>400\text{mg}/\text{m}^2/\text{VKİ}</math> (vücut kitle indeksi) total dozlarda, konjestif KY insidensi %0,14'dür. Bu insidens 550mg/m<sup>2</sup> dozlarda %7'ye, 00mg/m<sup>2</sup>'de %18'e yükselir.

- Antrasiklinin neden olduğu KMP; akut, erken-başlayan ve geç-başlayan kronik progressif tip olarak ayrılır.

Akut-formu perikardit ve / veya miyokardit gibi bulunabilir ve infüzyonun ilk 24 saati içerisinde meydana gelir. Tedavinin kesilmesi ile başlangıçta genellikle kardiyak fonksiyonda düzelme olur, tedavi devam ederse tekrar kötüleşebilir. Erken-başlayan progressif tip tedavinin birinci yılı içerisinde meydana gelir ve kardiyomiyosit hasarı ve ölümüne sebep olduğuna inanılmaktadır. Meme kanserli hastalarda, trastuzumab ile antrasiklinler kombine edildiğinde KMP'nin bu şeklinin riskinin arttığı gözlenmiştir.(21-22)Geç-oluşan progressif tip antrasiklinlerden en az 1 yıl sonra meydana gelir.

- Bu tipin gelişmesinin risk faktörleri: İlaç alımının yüksek oranları, mediastinal radyasyon, ilerlemiş yaş, kadın cinsiyet, önceden bulunan kalp hastalığı ve hipertansiyon. EMB örnekleri miyofibril kaybı ve vakuolar dejenerasyon gösterir.

Antrasiklinin neden olduğu KMP'de birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar;

Serbest radikallerin yönettiği miyokardiyal hasar, kalsiyum yüklenmesine bağlı miyosit harabiyeti, miyokardiyal adrenerjik fonksiyonda bozulma, vazoaktif aminlerin salımı ve doksorubisinin metabolitlerinin toksisitesi.

Antrasiklinlerin neoplastik etkilerini kısıtlamadan kardiyotoksik etkilerini önlemek için birçok strateji kullanılmıştır.

Bu stratejiler: İlaç veriliminde değişiklikler (daha kısa infüzyon zamanları), lipozomal preparatların (antrasiklin analogları) kullanılması ve birlikte kardiyoprotektanların (demir-bağlayıcı ajan dexrazaxane gibi kalp koruyucular) kullanılması.(23,24)

Antrasiklinin neden olduğu KMP'nin tedavisinin başlıca dayanağı KY'nin geleneksel tedavisi ile kısıtlı kalmıştır, bu tip KMP'nin prognozu kötüdür. Dolayısı ile Antrasiklinin neden olduğu KMP'nin önlenmesi (korunma) antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler sonuçları düzeltmek için gereklidir. Normal SV fonksiyonu olan ve Antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda Karvedilolun SVEF düşüşünü önleyerek kardiyoprotektif olduğu bildirilmiştir.(54)

- Doksorubisinin neden olduğu KMP'nin prognozu kötü olduğundan, kardiyotoksisteyi azaltmak için dexazoxone (demir bağlayıcı ajan) ve karvedilole ek olarak diyer ilaçlar da (lipid-düşürücü probuko ve kalsiyum kanal blokeri- amlodipin) kullanılmıştır.(55)

### **2.3.1.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

Birçok tirozin kinaz inhibitörü kardiyak disfonksiyon gelişme riski ile birlikte. Renal ve gastrointestinal karsinomada kullanılan Sunitinib ile hastaların %11'de SV disfonksiyonu geliştiği bildirilmiştir. İmatinib de benzer şekilde KY gelişimi ile ilişkilendirilmiş. Dasatinib'in ise kardiyotoksistesi henüz iyi tanımlanamamıştır. Bu ilaç da SV disfonksiyonu gelişimi ile ilişkilidir.

Trastuzumab monoklonal antikor olup meme kanserinde kullanılmaktadır. Trastuzumabın neden olduğu kardiyak disfonksiyon, birlikte veya öncesinde kullanılan doksorubisinden bağımsızdır. Trastuzumab'ın neden olduğu kardiyak disfonksiyonun insidensi geçmişte minimal antrasiklin alanlarda %1. Aksine, geçmişte yaygın olarak doksorubisin kullananlarda kardiyak disfonksiyon insidansı tek başına trastuzumab tedavisi ile %7'ye ve trastuzumab (+) paclitaksel kombinasyonu ile %12'ye çıkmıştır. Trastuzumab ve doksorubisinin birlikte kullanılması ile risk daha fazla artmıştır,%29.(25,26)

### **2.3.1.3. Alkile Edici Ajanlar**

Birçok alkile edici (siklofosfamid, ifosfamid, cisplatin, mitomisin) KMP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Antrasiklinlerin aksine, siklofosfamidin kardiyotoksistesi toplanmış dozdan ziyade bireysel zaman noktasında verilen total doz ile ilişkili bulunmuştur. Çok-merkezli meme kanseri çalışmasında 500mg/m<sup>2</sup> siklofosfamide ek olarak 100mg/m<sup>2</sup> epirubisin ile tedavi edilen kadınların %4'ünde kalp yetersizliği teşhis edilmiştir.(27,28)

- Siklofosfamid ile KY gelişimini artıran diğer risk faktörleri: İlerlemiş yaş, siklofosfamidin cisplatin, antrasiklinler veya mediyastinal radyasyon ile kombine edilmesidir. Ifosfamid ile daha az kardiyotoksiste bildirilmiştir. Ifosfamide nadiren KY gibi hayati tehlikesi olan komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir.

Sisplatin AMİ ve diastolik disfonksiyon ile de ilişkilendirilmiştir.(56) Cisplatin ile metastatik kanser tedavisi görenlerde koroner arter hastalığı ve diastolik KY insidensi aynı yaştaki hastalara göre artmıştır.(57) Olası mekanizmalardan birisi artmış trombosit agregasyonudur.

Mitomisin'nin özellikle doxorubisin ile kombinasyonunun kardiyotoksik etkileri ima edilmiştir. Mitomisin C'nin etkileri 30mg/kg m2 biriken dozda KY gelişimini anlamlı artırmaktadır. Mitomisin C'nin neden olduğu kardiyotoksisite superoksidlerin teşekkülü ile ilişkili olabilir.(29-32)

#### **2.3.1.4. Antimetabolitler**

Yüksek doz 5-Florourasil (>800mg/m2/gün) ile kardiyak etkilerin insidansı %10'a kadardır.

5-FU'nun kardiyotoksik yan etkileri arasında Mİ dahil miyokardiyal iskemi de vardır, izole SV disfonksiyonu nadiren bildirilmiştir. Önceden varolan iskemik kalp hastalığı 5-FU ile kardiyotoksisite gelişmesi için risk faktörüdür.(3,34)

#### **2.3.1.5. Antrimikrotubul Ajanlar**

Taxanlar (Paclitaksel gibi), kardiyak toksisiteye sekonder antrasiklinleri tolere edemeyenlerde sıklıkla kullanılırlar.

Antrasiklinler (doksorubisin) ve Paclitaxelin kombinasyon tedavisi sıklıkla yüksek oranda kardiyotoksisite ile komplikedir, buna iki ilacın farmakinetiklerinin birlikte sebep olduğuna inanılmaktadır. Aksine, tekli ajan olarak Paclitaxelin, hasta önce doksorubisin ile tedavi edilse bile kardiyak disfonksiyona neden olduğu görülmemiştir. Paclitaxel tedavisi sırasında geleneksel risk faktörleri olan hastalarda bile kardiyak fonksiyon bozulmamıştır. Oysa ki, paclitaxel diğer kardiyotoksik kemoterapiler ile birlikte kullanıldığında kardiyak disfonksiyon şiddetlendirebilir.(33,34)

- *Paclitaksel veya Vinkristin ile deneysel çalışmalarda, bu ajanların kalp-koruyucu etkiler de sergilediği gösterilmiştir.*

### 2.3.1.6. Monoklonal Antikorlar

Hematolojik maliniteler, meme kanseri, kolorektal kanser tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu ajanların birkaçının anlamlı kardiyotoksik etkileri vardır ve KY gelişmesi ile birliktedir.

Alemtuzumab, CD52'ye monoklonal antikordur T-hücre lösemisinin tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyonundan sonra kalp fonksiyonunda bozulma bildirilmiştir. Ayrıca Alemtuzumab sıklıkla kardiyak iskemi ile de ilişkilendirilmiştir.

Bevacizumab, humanize monoklonal antikorlardır ve doxorubisin ile kombine edildiğinde kardiyomiyopati oranı yükselmiştir.(38,39)

- Antrasiklinle ilişkilendirilmiş kardiyomiyopati riskini artıran iki risk faktörü ise radyoterapi ve yüksek doz alkile edici ajanların verilmesidir. Bevacizumabın kardiyotoksik mekanizmalarının birisi; daha sonra kardiyak disfonksiyona götüren miyokardiyla hasara neden olan anti-anjiogenik özellikleridir.(40,41)

### 2.3.1.7. İnterferonlar

Glikoproteinler ailesindedir; alfa, beta ve gamma alt-grupları vardır. İnterferon-alfa kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiştir, sitokin kesildikten sonra genellikle geriye-dönüşlüdür. İnterferon-alfa tedavisi kardiyomiyopatinin geriye-dönüşsüz şekli ile de ilişkilendirilmiştir. Mekanizması bilinmemektedir.(42-44)

## 2.3.2. Kanser Hastalarında Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kemoterapinin neden olduğu kalp yetersizliğinin spesifik tedavisi yaygın olarak çalışılmamıştır. Epirubisin ile tedavi gören meme kanseri hastalarında ACEİ'ler SVEF'yi arttırmıştır, bu sonucun işaret ettiği; ACEİ'ler kanser hastalarında sol ventrikül disfonksiyonu tedavisinin bir parçası olmalıdır.(58) Doksorubisin tedavisinden sonra gelişen SV disfonksiyonunda, ACEİ'lere Beta blokerlerin eklenmesi, tekbaşına kullanılan ACEİ alanlara göre SVEF'sini daha anlamlı düzelttiği gösterilmiştir.(59) Kemoterapinin neden olduğu kardiyomiyopatide SVEF'si ACEi ve Beta bloker tedavi ile anlamlı derecede düzelmiştir

- *Kemoterapinin neden olduğu SV disfonksiyonunda Beta bloker ve ACEİ ilaçların her ikisi de birlikte başlanmalıdır.*

- *SV disfonksiyonlu kanser hastaları ömür boyu ACEİ ve Beta bloker tedavisinde tutulmalıdır, bunların kesilmesi anlamlı klinik kötüleşmeye yol açabilir.(60)*

İmatinib'e (Gleevac) bağlı kardiyomiyopatisi olan hastalar ACEİ ve Beta bloker tedavisi ile düzelmiştir, bu hastaların bazıları İmatinib tedavisini güvenle sürdürebilmiştir. ACEİ ve Bb tedavi devam ettikçe fonksiyonel sınıfı ve SVEF'sinde herhangi bir düşme olmamıştır.(61)

ACEİ'lere intoleransı olan hastalarda Valsartan tedavisine geçilmelidir, daha iyi tolere edilmiş ve SVEF'yi düzelttiği gösterilmiştir.

Akut dekompanse KY'de Milrinon ile klinik düzelme sağlanmıştır. Bu hastalara daha sonra güvenle ACEİ ve Beta bloker başlanabilir.

### **2.3.3. Takip ve İzleme**

Klinik olarak ve periyodik SVEF'si ile takip edilmelidir. Ekokardiyogram veya radyonüklid görüntülemenin ne sıklıkla yapılmasına kılavuzluk edecek resmi fikirbirliği yoktur.SVEF'de en erken düşme kemoterapiden 3 ay sonra bildirilmiştir.(62)Antrasiklinin bir dozundan sonra diastolik fonksiyon değişikliği saptanmış, SVEF'sinde düşme en erken ikinci dozdan sonra bulunmuştur.(63) Bu nedenle bu hastalar güncel bilgiler temel alınarak çok yakından izlenmelidir.

- *Sistolik fonksiyonun değerlendirilmesi ideal olarak her kemoterapi siklusundan sonra veya kemoterapi başladıktan en az 3 ay sonra yapılmalıdır.*
- *Bu hastalar ömür boyu da takip edilmelidirler.*

## **2.4. Miyokardiyal İskemi**

Göğüs ağrısı kanser hastalarının en sık semptomudur, miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesi sıklıkla gerekmektedir. KAH ve/veya akut koroner sendrom (AKS) riskini artıran birçok kanser tedavisi şekli vardır.

Kanser tedavisinin neden olduğu KAH ve AKS'nin mekanizmalarının anlaşılması, kanserli hastalarda miyokardiyal iskeminin önlenme, öngörülme ve tedavisine yardımcı olabilir.

- AKS ile ilişkilendirilmiş Kemoterapiler: AKS'ye sebep olan veya ilişkili kemoterapi ajanları. Bunların bazıları: 5-FU ve bunun ön-ilacı capectine, paclitaksel ve interferon.
- Bunların tümü AKS, koroner anjiogramda non-obstrüktif KAH ile ilişkili bulunmuştur, bu tip AKS'ye koroner spazmın sebep olabileceği işaret edilmiştir. Cisplatin, vinblastin ve bleomisin'nin de akut vasküler toksisiteye sebep olduğu bilinmektedir. Cisplatin ile hastaların %38'de tedavi sırasında angina pectoris geliştiği bildirilmiştir.
- Vasküler toksisite ile ilişkilendirilmiş kemoterapik ajanları alan hastalar kardiyak iskemi için izlenmelidir ve AKS bulunanlarda bu ajanlar en azından geçici olarak kesilmelidir.
- Bir başka kanser tedavi yöntemi radyoterapi de (Radyasyon tedavisi), sadece koroner arter hastalığına neden olmaz, perikardiyal hastalık (konstrüktif hastalık), valvular kalp hastalığı, ileti sistemi hastalığı (kalp bloğu) ve miyokard hastalığına da (restriktif kardiyomiyopati) sebep olabilir.

## **2.5. Antrosidin Neden Olduğu Kardiyomiyopati (AC-KMP)**

AC-KMP'nin doğal hikayesi ve modern KY tedavisine cevabı iyi tanımlanmamıştır. SVEF $\leq$ %45 ardışık 201 hastada Enalapril ve Karvedilola SVEF'si kötüleştikten sonra hızla başlanmıştır (Hastaların %42'si tedaviye cevap vermiş, %13'ü ise kısmen cevap vermiştir. Hastaların %45'i ise cevap vermemiştir.

Kemoterapi sonundan KY tedavisi başlangıcına kadar geçen süre uzadıkça cevap verenlerin oranı progressif olarak azalmıştır: KY tedavisine başlamak için geçen süre  $\geq$ 6 ay olanlarda SVEF'de tam iyileşme olmamıştır. Cevap verenlerde KY tedavisine kısmi cevap verenlere göre toplanmış kardiyak olaylar daha düşük oranda gelişmiştir. Sonuç: AC-KMP gelişen kanser hastalarında kardiyka disfonkisyon erken saptanıp tedaviye zaman kaybedilmeden başlandığında (<6 ay) SVEF'de düzelme ve kardiyak olaylarda anlamlı azalma sağlanmıştır.(64)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kemoterapide kullanılan ajanlar'ın sol ventrikül fonksiyonlarını olumsuz etkilediği pek çok araştırmada gösterilmesine rağmen literatürde malign kan hastalıklarının kendisinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisini gösteren çok fazla araştırma yoktur. Bu amaçlarla bu araştırmada malign kan hastalıklarında almakta olan tedaviden bağımsız olarak hastalığın primer etkilerinin kalbin mekanik ve elektrokardiyografik fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır.

#### 3.1. Hasta popülasyonu

Çalışmaya Mart 2014 – Nisan 2015 tarihleri arasında, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğinde takip edilen 200 KML ve KLL hastası görüldü ve bunlardan 111 hasta çalışmaya dahil edildi.

Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılım için yazılı onam alındı. Çalışmanın etik ilkelere uygunluğu İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve etik onam verildi.

Hastalar çalışmanın başında hasta hikayesi alınıp risk faktörleri sorgulanmış, ilk (bazal) fizik muayeneleri yapılmış (Tablo 2-3) , dinlenim 12-Derivasyonlu EKG ve transtorasik ekokardiyografi (TTE)'leri kaydedilip takiben 6. ve 12. aylarında tekrarlanmıştır.

- 12-derivasyonlu yüzeysel elektrokardiyogram çekilmiş, transtorasik ekokardiyografi ile standart muayene yapıp kaydedilmiştir.
- Hastadan alınan kan örneklerinde tablo 5' deki biyokimyasal parametreler analiz edilmiştir.

**Tablo 2. Sorgulanan ve bakılan demografik özellikler ve fizik muayene bulguları**

<b>DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER</b>
Yaş
Cinsiyet
Sigara
Boy
Bel çevresi
Vücut kitle indeksi
Kullandığı ilaçlar
<b>FİZİK MUAYENE</b>
Kan basıncı
Kalp hızı
Kardiyak üfürüm
Ek kalp sesi
Konjesyon
Dispne
Ortopne

**Tablo 3. Sorgulanan risk faktörleri ve hastalık hikayesi**

<b>RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>HASTALIĞI</b>
Sigara	KML/KLL
Alkol	İlk tanı tarihi
Hipertansiyon	Uygulanan kemoterapi
Diyabetis mellitus	Son kemoterapi verilmiş tarihi
Hiperlipidemi	
Kronik böbrek yetersizliği	

### **3.2. Çalışmaya alınma kriterleri**

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç hastalıkları Hematolojipolikliniklerinde takip edilen 18 yaş üzeri (kemoterapi alan veya almayan) KML ve KLL tanılı hastalar çalışmaya alındı.

### **3.3. Dışlanma Kriterleri**

1. 18 yaş altı hastalar
2. Koroner arter hastalığı öyküsü(belgelenmiş veya hasta hikayesinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü)
3. kalp yetmezliği (EF <%50)
4. Ciddi kalp kapak hastalığı olanlar (EKO da ileri derecede mitral veya aort kapak yetersizliği veya darlığı tespit edilmiş olan )
5. EKG de sol ventrikül hipertrofisi bulguları
6. Kardiyomiyopatiler (dilate, hipertrofik).
7. İnme geçiren hastalar
8. Atriyal fibrilasyonve kronik devamlı ve geçmişte tekrarlayan ARİTMİler (AF)

### **3.4. Sonlanım noktaları**

#### **3.4.1. Birinci sonlanım noktaları:**

1. Gelişen olumsuz hemodinamik bozukluk
2. Semptomlu veya asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ( EF <%45) veya anlamlı diyastolik disfonksiyon.
3. Malign Aritmi ( Ventriküler taşikardi, hızlı ventrikül geçişli AF)
4. AV ve İnterventriküler bloklar
5. Kardiyovasküler mortalilte
6. troponin düzeyinde yükselme
7. EKG de interventriküler ileti bozukluğu
8. EKO da EF de %5-10 birimlik düşüş

### 3.4.2. İkinci sonlanım noktası:

Kalp dışı nedenlere bağlı ölüm.

## 3.5. İncelenen klinik ve elektrokardiyografik parametreler ve tanımları

### 3.5.1. Klinik

- **Kalp yetmezliği(KKY)** : Transtorasik ekokardiyografi de ejeksiyon fraksiyonun %45 in altında veya orta ileri düzeyde diyastolik disfonksiyon görülmesi olarak kabul edildi.
- **Troponin düzeyinin yükselmesi:** ESC kılavuzuna göre troponin düzeyinin normal değerinin 99.persentilinin %20 üstüne yükselmesi.
- **Hastanın bazal EKG'si ile takip EKG'leri karşılaştırılarak aşağıdaki elektrokardiyografik parametreler değerlendirilmiştir (Tablo 4).**

QRS KOMPLEKSI aksları, QRS kompleksi genişliği, fragmente-QRS varlığı; ST-T dalga değişiklikleri; P dalgası, QT dispersiyonları standart yöntemlerle hesaplanıp değerlendirilmiştir (R).

**Tablo 4. EKG ve EKO da bakılan parametreler**

ELEKTROKARDİYOGRAM	EKOKARDİYOĞRAFI
Ritm	Ejeksiyon fraksiyonu
P dalga değişikliği	Septum/arka duvar kalınlığı
PR intervali	Kalp boşlukları çapı
PR dispersiyonu	Duvar hareketleri
QRS intervali	Kalp kapak darlığı/yetersizliği
QRS kompleksi fregmantasyonu	Pulmoner arter sistolik basıncı
QT intervali	Diyastolik disfonksiyon
QT dispersiyonu	Perikard effüzyonu
ST segmen değişikliği	
T dalga değişikliği	

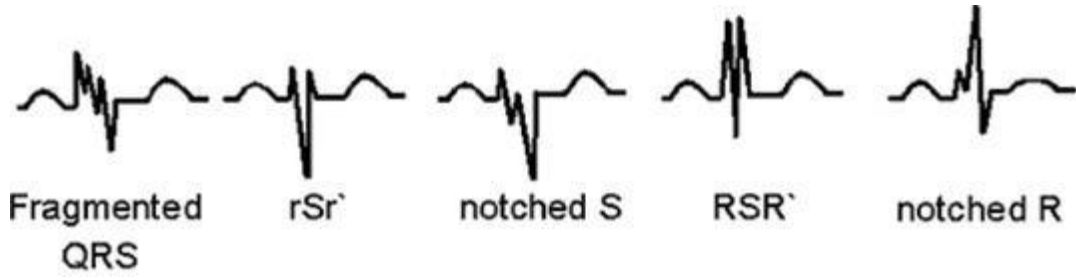
### 3.5.2. Elektrokardiyografik Yöntemler

- **Ritm:** *Normal sinus ritminde olan hastalar çalışmaya alındı.*
- **Aks:** *Frontal ve horizontal planlarda QRS defleksiyonunun aksı hesaplandı.*
- **P Dalgası Dispersiyonu:** *Yüzeyel EKG`de en uzun P dalgası ile en kısa P dalgası süresinin farkıdır*
- **QT dispersiyonu:** *EKG de uzun QT intervali ile en kısa QT intervali arasındaki farkıdır.*
- **Fragmente QRS(fQRS):** *EKG de herhangi bir derivasyonda r' - R' - s' - S' dalgasının bulunması (şekil 2, şekil 3)*
- **Repolarizasyon bozukluğu:** *EKG de J noktasından T dalgası sonuna kadar olan bazal EKG`den farklı görünen değişiklikler.*
- **Senkronizasyon bozukluğu:** *Sağ ve sol ventriküllerde intramiyokardiyal iletimin farklılığı sonucunda QRS-kompleksi genişliğinin artması uzaması ve morfolojisinin bozulması*

#### **Fragmente QRS tanımı**

12-D EKG`de aşağıdaki elektrokardiyografik kriterlerden her ikisinin de birlikte bulunması durumunda fragmente QRS (fQRS) varlığı kabul edilmiştir.

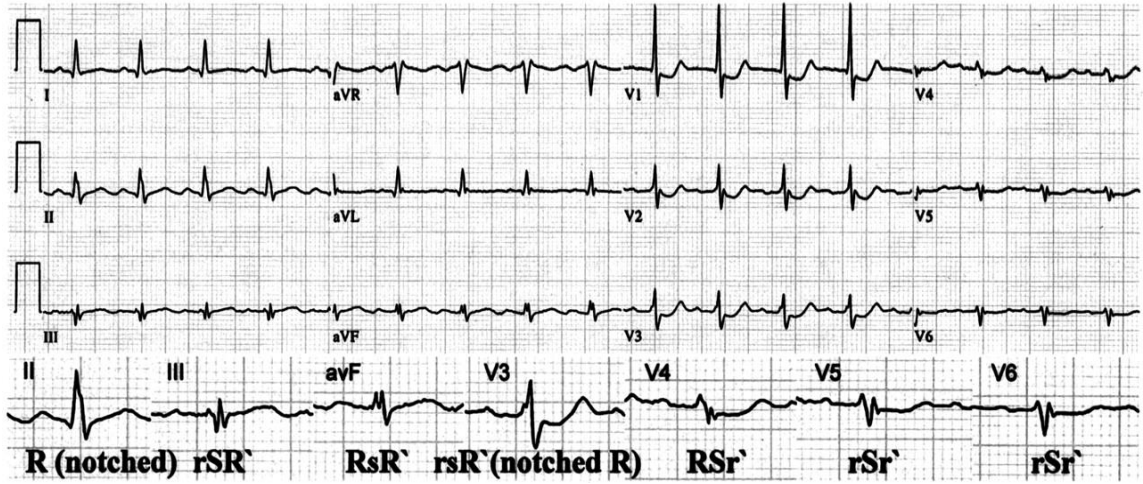
1. QRS genişliği <120 msn,
2. 12D-EKG`de ekstremiter ve prekordiyal lokalizasyonlu derivasyonların ardışık 2 tanesinde görülen r'Rs ve rSr' paterni (RSR') paterni: QRS'in major proksimal pozitif veya distal negatif defleksiyonunda çentiklenme bulunması çentiklenme( $\geq 1$  R' veya R dalgasında çentiklenme veya S dalgasında çentiklenme) olarak tanımlandı (şekil-2, şekil-3).



**Şekil 2. Fragmente QRS.**

Miyokard hasarı sonrası iyileşme sürecinde oluşturulan yüksek dirençli hücreler arası konnektif dokunun neden olduğu kas demetleri arasındaki zayıf bağlantıya bağlı olarak kas lifleri arasındaki asenkron uyarı elektrokardiyogramda fragmentasyona neden olabilir. Bu etki nekroze konnektif doku alanın sağlam kas dokusuna geçiş yaparak kas liflerini ayırdığı ve oryantasyonunu bozduğu sınırdan en fazla görülür.

Geniş odacık dilatasyonu gibi büyük yapısal anormalliklerde aynı tabloya neden olabilir. Bazı otoriteler yapısal kalp hastalığında QRS kompleksinde saptanan çentiklenmenin biventriküler genişlemenin görüntüleme aracı olarak kullanılması önermiştir.(9,10)



**Şekil 3. 12-derivasyonlu EKG de fragmente QRS şekilleri**

### **Sol Ventrikül Fonksiyonu ve Fragmente QRS**

Elektrokardiyogramda fragmente QRS saptanması sol ventrikül fonksiyonunun bağımsız bir belirleyicisidir. Bu miyokard perfüzyon anormalliklerinin ve işlevsel bozulmanın bir belirticidir. Fragmente elektrokardiyogramın sol ventrikül

dilatasyonunu ve azalmış ejeksiyon fraksiyonunu gösterdiği bazı çalışmalarda gözlemlendi.(11)

Sonuç olarak; istirahat yüzey 12D-EKG'sinde fragmente QRS'in saptanması noninvaziv, basit, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Fragmente QRS'in varlığı sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kardiyak durum ve prognozunun değerlendirilmesinde büyük bir değere sahip olabilir.

### **3.5.3. Ekokardiyografik Değerlendirme**

#### **3.5.3.1. Konvansiyonel parametreler ile değerlendirme**

*Hastanın kalp boşlukları ve duvar kalınlıkları; sistolik ve diyastolik ventrikül fonksiyonları transtorasik ekokardiyografide standart yönlemler ile incelenip, hesaplanıp değerlendirilmiştir (Şekil-3).*

- a. Aort kökü çapı (mm), asendan aorta çapı(mm), sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm), sol ventrikül sistol sonu çapı (mm), interventriküler septumun diyastol sonu çapı (mm), interventriküler septumun sistol sonu çapı (mm), sol atriyum çapı (mm), sağ atriyum çapı(mm), sağ ventrikül çapı(mm) ;
- b. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PW Doppler ile transmitral ve transtriküspid akım traseleri alınarak E, A, E/A, ölçülmesi, aort ve mitral kapak yapılarının incelenmesi darlık veya yetersizliklerinin olup olmadığı; eğer varsa derecesinin ölçülmesi planlanmıştır.

Ekokardiyografi terimi burada; iki boyutlu, vurulu (PW-) ve sürekli (CW-) akım Doppler'i, renkli Doppler ve doku Doppler (TDI) görüntüleme dahil tüm kardiyak ultrasonografik görüntüleme tekniklerini kapsayacak şekilde kullanılmıştır. Ekokardiyografi, kardiyak anatomi (örn. hacimler, geometri, kütle) ve işlevler (örn. SV işlevleri ve duvar hareketleri, sağ ventrikül işlevleri, pulmoner arterbasıncı, perikart) ile ilgili bilgiler sağlamaktadır.

#### **3.5.3.2. Sol Ventrikül Sistolik İşlev Bozukluğunun Değerlendirilmesi**

Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu(SVEF), hacimlere, önyüke, artyüke, kalp hızına ve kapak işlevlerine bağlı olduğu için bir kasılma göstergesi değildir ve atım hacmi ile aynı anlama gelmez. Atım hacmi, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) hastalarında ve SV konsantrik hipertrofinde azalabilirken,

düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında SV genişlemesine bağlı olarak korunabilir.

- EF belirgin mitral yetersizliği olan hastalarda korunabilir (ve atım hacmi azalır). Bu yüzden EF klinik bağlamda yorumlanmalıdır. EF'yi ölçmek için önerilen ekokardiyografik yöntem apikal biplan diskler yöntemidir (modifiye Simpson kuralı). Ancak, bu yöntem endokard sınırının hassas bir şekilde çizilmesine bağlı olduğu için, görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda (endokard sınırının  $<80\%$ 'nin yeterli olarak görüntülenmesi) endokard sınırlarını belirlemek için bir kontrast madde kullanımı önerilmektedir. Yeterli nitelikteki üç boyutlu ekokardiyografi ventrikül hacimlerinin ölçümünde ve EF hesaplamasında daha iyi bilgi verir.

- SV duvar hareket skoru indeksi EF için kabul edilebilir bir alternatiftir, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır.

- Diğer SV sistolik işlev göstergeleri AV plan sistolik ekskursiyonu, sistolik doku Doppler hızları ve deformasyon ölçümleridir (strain ve strain hızı). Deformasyon görüntüleme, SV sistolik işlevlerindeki küçük değişiklikleri tespit etmede EF'den daha duyarlıdır. Ancak, tekrarlanabilirlik ve standardizasyon konuları deformasyon görüntülemenin rutin kullanımını şimdilik kısıtlamaktadır. SV çıkış yolu alanında hız-zaman integralinin ölçümüyle atım hacmi ve kalp debisi hesaplanabilir.

### **3.5.3.3. Sol Ventrikül Diyastolik İşlev Bozukluğunun Değerlendirilmesi**

KEF-KY hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluğun SV diyastolik işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir ve bu yüzden bu tip KY'nin tanısında SV diyastolik işlev bozukluğunun teşhisi esastır. SV diyastolik işlev bozukluğunun işlevsel ekokardiyografik göstergelerinin normal değerlerinin yaş, kalp hızı ve vücut ölçüsüne bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

Önemli olarak, hiçbir ekokardiyografik parametre tek başına SV diyastolik işlev bozukluğu tanısını koymada yeterli ölçüde kesin ve tekrarlanabilir değildir. Bu yüzden, tüm ilişkili iki boyutlu ve Dopler verilerini içeren kapsamlı bir ekokardiyografik inceleme önerilmektedir. Bu inceleme, hem yapısal (SV hipertrofisi, SA genişlemesi) hem işlevsel bozuklukların değerlendirilmesini içermelidir.

Doku Doppler görüntülerden elde edilen ve mitral anulusundan ölçülen erkendiyastolik miyokardiyal hızlar ( $e'$ ) miyokardiyal relaksasyonun

değerlendirilmesini sağlar. Normal bir e' (gerçek zamanlı pulsed TDI ile ölçülen, >8 cm/s septal, >10 cm/s lateral veya >9 cm/s ortalama) KY hastalarında çok nadirdir. E/e' oranı, LV doluş basınçları ile ilişkilidir. Bu yüzden, SV diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtı azalmış e' (e' ortalama <9 cm/s) veya artmış E/e' oranı (>15) veya bu parametrelerin birleşiminden oluşur.

### 3.6. Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez Laboratuvarında analiz edilen; üre, kreatinin, elektrolitler, açlık glukoz, serum protein ve albumin düzeyleri, troponin değerleri ve C-reaktif protein (CRP) ve tablo 5'de gösterilen diğer kan tetkik düzeyleri kaydedildi (Tablo 5).

**Tablo 5. Sorgulanan ve bakılan laboratuvar değerleri ve ilaç kullanım öyküsü**

LABURATUVAR DEĞERLERİ	KULLANDIĞI İLAÇLAR
Troponin	ACEi/ARB
kreatinin kinaz	Beta bloker
CK-MB	Kalsiyum kanal blokeri
Pro-BNP	Başka ilaçlar
Glukoz	İnsülin
HgbA1C	Oral antidiyabetik
Üre/kreatinin	diğer ilaçlar
Sodyum/potasyum/kalsiyum	
Ürik asit	
Total protein/Albumin	
C-reaktif pretein	
Sedimentasyon	
Total kolesterol	
Trigliserid	
LDL	
HDL	

### 3.7. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz SPSS v21.0 paket programı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edildi.

Normallik değerlendirmeleri Kolmagorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapıldı. Önemlilik testlerinden, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare, sürekli verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Aynı hasta grubunun 3 ziyaret kayıtlarına ait verilerden sürekli değişkenler için tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, kategorik değişkenler için Cochran Q kullanıldı.

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi sonuçları Pillai's Trace ile değerlendirildi. Post-hoc değerlendirmeler Bonferroni ile yapıldı. Gruplar arası değişimler karşılaştırılırken modele tek grup atılarak değerlendirildi.

Cochran Q testindeki anlamlılıklar, post hoc test olarak 2'li karşılaştırma ile McNemar testiyle yapıldı.

## 4. BULGULAR

2014-2015 yılları arasında CTF Hematoloji Polikliniğine gelen ve incelenen toplam 200 KML ve KLL hastasından 89'u dışlanma kriterleri ile ekarte edildikten sonra, geriye kalan 111'i çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki toplam 111 hastanın 67'si erkek, 44'ü kadındı ve erkek hastalar anlamlı olarak çoğunlukta idi (%61 ve %39, P=0,029 ).

Hastalarımızın yaş ortalaması  $53 \pm 13,05$  yıl olup, yaş ortalaması her iki cinsiyet arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (Erkeklerde  $52,63 \pm 13,79$  yıl, kadınlarda  $53,59 \pm 12,72$  yıl;  $p=0,721$ ).

Çalışma grubumuzun medyan 55 yaş'ına göre 55 yaş altı ve üstü yaş alt-gruplarında hasta sayıları birbirine çok yakındı: Sırası ile 54 ve 57 hasta( $p=0,77$ ). Bu alt gruplarda cinsiyet dağılımı ise: <55 yaş'ta kadınlar (kadın %52,3 ve erkek %46,3) ve;>55 yaş'ta ise erkek hastalar (erkek %53,7 ve kadın %47,7 )çoğunlukta idi, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P = 0,33$ ).

Koroner arter hastalığının (KAH) major risk faktörlerinin(RF) (DM, HKL, HTA ve sigara, obezite) çalışma grubumuzdaki hastalardaki sıklığına bakıldığında: HTA en sık bulunan RF idi (% 31,5); birbirine yakın oranlarda %20,7 ile DM, %19,8 ile sigara ve %16,20 ile hiperlipidemi bunu izlemiştir (Şekil 4). Buna karşılık hastaların %39,6'sında hiçbir RF'ye rastlanmamıştır (yaklaşık 5 hastadan 2'sinde).

**Tablo 6. Demografik özellikler ve risk faktörleri**

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE RİSK FAKTÖRLERİ		
Yaş	$53,18 \pm 13,05$	
Boy	$168,19 \pm 7,75$	
RİSK FAKTÖRLERİ	Sayı(n)	(%)
Sigara	22	19,8
HT	35	31,5
DM	23	20,7
KBY	0	0
Alkol	0	0
Hiperlipidemi	18	16,2



**Şekil 4. Koroner arter hastalığı risk faktörleri oranları**

Çalışma Hastalarının %18,9’unda iki, %4,5’inde üç ve %23,4’ünde ise iki veya üç RF bulunmuştur.

RF sıklığı her iki cinsiyette benzer oranlarda iken; 2 veya daha fazla RF’li hasta oranı >55 yaş alt-grubunda <55 yaş alt-grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi (%69,2 ve %30,8, P=0,045 ).

Çalışma grubumuzu oluşturan spesifik malin hastalıkların oranları benzer olup: KML %52,3 ve KLL %47,7 oranlarda idi. Cinsiyet ve yaş alt-gruplarında altta yatan malin hastalığın dağılımı: KML Erkeklerde %50,7, kadınlarda %54,5, KLL ise sırası ile %49,3 ve %45,5 sıklıklarda bulunmuştur; KML erkeklerde KLL kadınlarda daha fazla görülse de cinsiyete göre malin hastalık dağılımında anlamlı farklı bulunamamıştır (p=0,42).

Yaş alt-grubunda <55 yaşta KML ve KLL oranları %72,2 ve %27,8 iken >55 yaşta bu oran %33,3 ve %66,7 bulunmuştur; buna göre <55 yaşta KML , >55 yaşta KLL diğerine göre anlamlı olarak daha fazla idi (p<0,001).

**Tablo 7. Alt gruplara göre hasta sayıları**

		Hasta Sayısı	
		(n)	(%)
Cinsiyet	Erkek	67	60,4
	Kadın	44	39,6
Hastalık	KML	58	52,3
	KLL	53	47,7
Medyan Yaş	<55	54	48,6
	≥55	57	51,4

Hastalarımızda kemoterapi(KT) kullanımı:KML'lilerde KLL'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazla idi (%91,4 ve %32,1, P = 0,001).

KT uygulanma oranlarının yaş-altgrupları ve cinsiyete göre dağılımı: Erkeklerde yaş alt-gruplarında KT alma oranları benzerdi (%71 ve %66,7, p=0,711). Kadınlarda ise <55 yaş alt grubunda KT alan hasta oranı diğerine göre anlamlı olarak yüksekti (%76,2 ve %35, p=0,008).

Hastaların başlangıçta, birinci ve ikinci takipte hesaplanan vücut kitle indeksi(VKİ)'lerinin seyri: Ortalama VKİ (kg/m<sup>2</sup>) başlangıçta 28,29±3,95 olup, takipte sırası ile 28,47±4,02 ve 28,33±4,10 bulunmuştur ve VKİ takip sırasında başlangıca göre anlamlı değişiklik göstermemiştir (p=0,261). Her iki cinsiyet ve yaş altgrupları arasında VKİ: başlangıçta ve takipte başlangıca göre takipte anlamlı değişim göstermemiştir (VKİ: Tablo 8).

**Tablo 8. Başlangıç ve takipte vücut kitle indeksi (VKİ)'nin seyri**

VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	Başlangıç	1.Takip	2.Takip	(p=)
<b>Toplam</b>	28,29±3,95	28,47±4,02	28,33±4,10	0,26
<b>Erkek</b>	28,36±3,75	28,46±3,82	28,44±4,03	0,32
<b>Kadın</b>	28,18±4,28	28,48±4,36	28,17±4,27	0,29
<b>&lt;55 yaş</b>	28,34±4,48	28,50±4,54	28,35±4,45	0,35
<b>≥55 yaş</b>	28,25±3,40	28,43±3,48	28,31±3,78	0,31

VKİ $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup> kabul edilen obez hastaların sayısı da çalışmanın başında ve takipte (%29,7 %31,5 ve %32,4) bulunmuştur; çalışma grubumuzda obezite sıklığı başlangıçta ve başlangıca göre takipte anlamlı değişmemiştir( p=0,59).

Cinsiyet Obezite ilişkisine bakıldığında: Başlangıçta ve takipte; erkeklerde %18 ve %17,1 ve %18, kadınlarda %11,7, %14,4 ve %14,4 sıklıklarda bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara göre başlangıç ve takipte daha fazla obez bulunsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca her iki cinsiyette başlangıca göre takipte obezite sıklık anlamlı değişmemiştir.

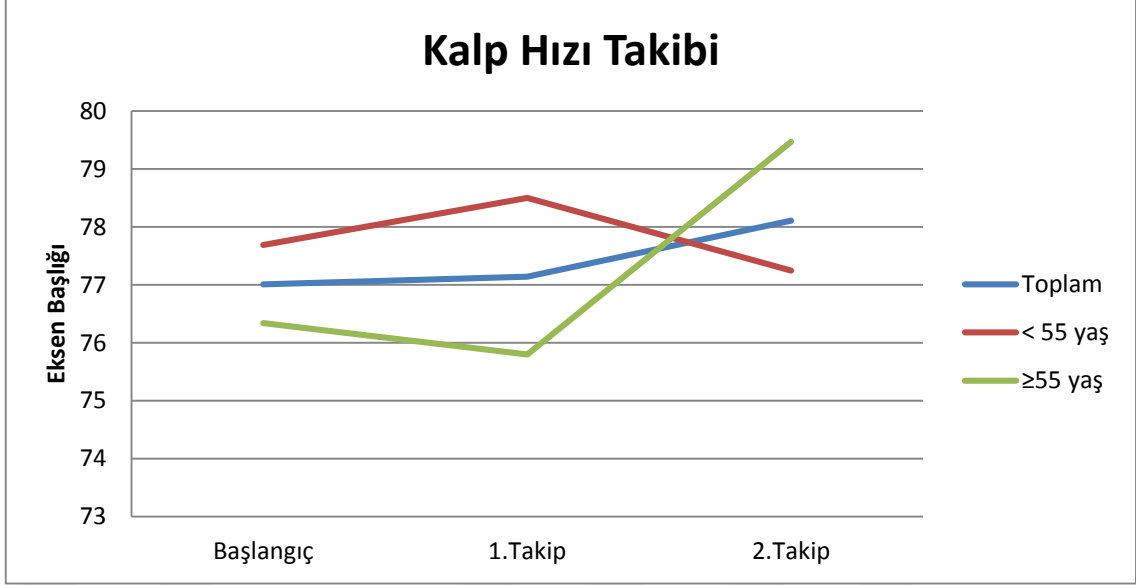
Yaş alt-gruplarında ise obezite sıklığı: Başlangıç ve takipte:<55 yaşta sırası ile %15,3 ve %16,2, %18 (p=0,45); >55 yaşta %14,4 ve %15,3,%14,4 (p=0,54) bulunmuştur.

Hastaların önemli ve pratik hemodinami parametreleri kalp hızı(KH) ve sistolik kan basıncı(SKB) : Hastaların başlangıçta ve takipte kalp hızı seyri (Tablo 9); Ortalama KH ve SKB Başlangıçta ve takipte sırası ile (77/dk ve 131 mmHg) ; (77/dk, ve 135 mmHg); ve (78/dk, ve 134 mmHg) seyretmiştir. Her iki parametre başlangıç değerine göre takipte anlamlı değişim göstermemiştir (p=0,46).

**Tablo 9. Başlangıç ve takipte kalp hızının seyri**

<b>Kalp hızı /dk</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>1.Takip</b>	<b>2.Takip</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	77,01±10,35	77,14±9,59	78,37±11,83	0,46
<b>Erkek</b>	77,47±10,13	76,86±8,44	78,22±12,09	0,48
<b>Kadın</b>	76,29±10,76	77,59±11,25	78,61±11,55	0,22
<b>&lt;55 yaş</b>	77,69±9,63	78,50±9,29	77,25±10,81	0,45
<b>≥55 yaş</b>	76,34±11,05	75,80±9,79	79,47±12,76	0,027

Cinsiyet ve yaş alt gruplarında KH: erkeklerde başlangıç ve takipte 77/dk ve 76/dk, 78/dk, kadınlarda ise 76/dk ve 77/dk, 78/dk bulunmuş olup KH başlangıçta ve başlangıca göre takipte ve kendi aralarında mukayese edildiğinde aralarında (p=0,22) ve başlangıca göre takipte (p=0,46, p=0,46) anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 9).



**Şekil 5. Başlangıç ve takipte kalp hızı seyri**

KH değişkenliği yaş altgruplarında bakıldığında: Başlangıç ve takipte KH <55 yaşta sırası ile 77/dk ve 78/dk,77/dk ; ≥55 yaşta ise başlangıçta 76/dk ve 76/dk, 79/dk bulunmuş olup KH başlangıca göre takipte anlamlı değişim göstermemiş ve grupları arasında farklı bulunmamıştır (p=0,027).

Transtorasic ekokardiyografi bulguları çalışma protokolumuza göre hasta grubumuzda değerlendirildiğinde: Ejeksiyon fraksiyonu (EF)başlangıçta %62,0 olup takipte %61,8 ve %61,1 olarak seyretmiştir. EF başlangıç değerine göre takipte mutlak değerinde sadece 0.2 ve 0.9 düşüş (<1.0)olsa dahi(rölatif %1,45 düşüş ile) istatistiksel olarak anlamlı düşmüştür(P=0,018). Başlangıca göre anlamlı fark ikinci takipte (12 ayda) oluşmuştur (p=0,027).

EF cinsiyet altgruplarına bakıldığında, başlangıç ve takipte; sırası ile erkeklerde %61,4 %61,3 ve %60,4; kadınlarda ise %62,9, %62,7 ve %62,3 bulunmuş ve iki cinsiyet karşılaştırıldığında başlangıca göre takipte EF anlamlı değişim göstermemiştir(P=0,48). Ancak erkeklerde takipte başlangıca göre anlamlı düşüş olmuştur (p=0,017).

Yaş alt gruplarında ise EF sırası ile :<55 yaşta %62,8, %62,6 ve %, %62,3; ≥55 yaşta %61,3 , %61,1 ve %60 olarak ölçülmüştür. Yaş alt gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,59). Ancak burada yine ≥55 yaş grupta takipte anlamlı düşme görülmüştür (p=0,01) (Tablo 10).

**Tablo 10. Başlangıç ve takipte sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu(EF)'nin seyri**

<b>EF(%)</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>1.Takip</b>	<b>2.Takip</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	62	61,8	61,1	0,018
<b>Erkek</b>	61,4	61,3	60,4	0,48
<b>Kadın</b>	63	62,7	62,3	
<b>&lt;55 yaş</b>	62,7	62,6	62,3	0,59
<b>≥55 yaş</b>	61,2	61,02	59,9	

Hasta grubumuzda diyastolik disfonksiyon: Başlangıçta %35,2, takipte %36,2 ve %47,6 sıklıklarda bulunmuştur. Takip sonunda özellikle takibin ikinci yarısında diyastolik disfonksiyon oranı başlangıca göre anlamlı artmıştır ve %35.2'den %47.6'ya yükselmiştir (p<0,001). Birinci takibe kadar değişmezken sonrasında ikinci takibe kadar anlamlı yükselmiştir (p=0,002) ve bunun yansıması sonucunda başlangıç ve ikinci takip arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,002).

Cinsiyet altgruplarında başlangıç ve takipte diyastolik disfonksiyon: Erkeklerde sırası ile %32,8, %35,9 ve %46,8(p=0,002); kadınlarda ise %34, %36,5 ve %73,1(p=0,03) sıklıkta görülmüştür, sonuçta her iki cinsiyette de sıklığı başlangıca göre anlamlı artmıştır. İki cinsiyet arasında başlangıç ve takip arasındaki karşılaştırma anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,57).

Yaş alt gruplarında ise diyastolik disfonksiyon başlangıç ve takipte: <55 yaşta sırası ile %28,8, %30,7 ve %34,6(p=0,24); ≥55 yaşta %41,5, %41,5 ve %60,3(p=<0,001) olarak ölçülmüştür. Buna göre <55 yaş grubunda diyastolik disfonksiyon oranı takipte anlamlı değişmezken >55 yaştakilerde anlamlı yükselmiştir (Tablo 11).

**Tablo 11. Başlangıç ve takipte diyastolik disfonksiyonu görülme oranı**

<b>Diyastolik Disfonksiyon</b>	<b>Başlangıç(%)</b>	<b>1.Takip(%)</b>	<b>2.Takip(%)</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	35,2*	36,2	47,6*	<0,001*
<b>Erkek</b>	32,8	35,9	46,8	0,002
<b>Kadın</b>	34	36,5	73,1	0,03
<b>&lt;55 yaş</b>	28,8	30,7	34,6	0,24
<b>≥55 yaş</b>	41,5	45,5	60,3	<0,001

\* Başlangıç ve 2.takip arasındaki fark

Çalışma grubumuzda ekokardiyografide pulmoner arter sistolik basıncı (PASB/mmHg) değerleri başlangıçta: ortalama 22,48 mmHg olup takipte 22,94 mmHg ve 24,06 mmHg bulunmuştur. PASB ikinci takipte başlangıca göre anlamlı olarak yükselmiştir (p=0,001).PASB’de artışın anlamlılığını birinci takipten sonraki yükseliş yaratmıştır(Tablo 12). (Başlangıç-2. takip: p=0,001; 1.-2. takip: p=0,007).

Cinsiyete göre PASB değerlerinin başlangıç ve takipteki seyri: Erkeklerde sırası ile 22,34mmHg, 22,67mmHg ve 24,27 mmHg (p=0,001); kadınlarda 22,68 mmHg, 23,37 mmHgve 23,73 mmHg bulunmuştur(p=0,03).PASBdüzeyi her iki cinste de başlangıca göre takipte anlamlı yükselmiştir. Ancak her iki cinsiyet arasında başlangıç ve takipte anlamlı fark göstermemiştir(P=0,24).

Yaş alt gruplarında ise PASB düzeyleri başlangıç ve takipte: <55 yaşta sırası ile 22,58 mmHgmmHg, 23,40 mmhg ve 23,80 mmhg (p=0,045); ≥55 yaşta 22,38 mmHg, 22,49 mmHg ve 24,30(p=0,001) ölçülmüştür. PASB düzeyi her iki grupta da başlangıca göre takipte anlamlı yükselirken gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (p=0,11).

**Tablo 12. Başlangıç ve takipte pulmoner arter sistolik basıncının seyri**

PASB/mmHg	Başlangıç	1.Takip	2.Takip	(p=)
<b>Toplam</b>	22,48	22,94	24,06	0,001
<b>Erkek</b>	22,34	22,67	24,27	0,001
<b>Kadın</b>	22,68	23,37	23,73	0,03
<b>&lt;55 yaş</b>	22,58	23,4	23,8	0,045
<b>≥55 yaş</b>	22,38	22,49	24,3	0,001

Hasta grubumuzda ekokardiyografide PASB (≥25 mmHg) ile tanımlanan pulmoner hipertansiyon (PH) görülme oranı başlangıçta %17,1 takipte %22,9 ve %31,4 olarak bulunmuştur (p<0,001). Başlangıç ve 1.takip arası PH sıklığında fark yok iken (p=0,07), 1. takipten sonra PH sıklığı daha fazla artarak anlamlı artarak farkı meydana getirmiş (p=0,012) ve sonuçta başlangıç ve 2.takip arasında PH sıklığı anlamlı daha yüksek bulunmuştur(P<0,001)(Tablo 13).

PH sıklığı başlangıç ve takipte sırası ile: Erkeklerde %14, %20,3 ve %34,3 (p<0,001); kadınlarda %21,9 , %26,8 ve %26,8 (p=0,44) olarak bulunmuştur. Yaş alt

gruplarında <55 yaşta sırası ile %19,2, %26,9 ve %25 (p=0,039); ≥55 yaşta %15, %18,8 ve %37,7 (p<0,001) olarak bulunmuştur. Buna göre PH sıklığı erkeklerde takipte anlamlı artış gösterirken kadınlarda anlamlı değişim göstermemiştir. Buna karşılık her iki yaş grubunda da anlamlı artarken >55 yaş'ta artış daha anlamlı olmuştur.

**Tablo 13. Başlangıç ve takipte pulmoner hipertansiyon görülme oranı**

<b>Pulmoner Hipertansiyon</b>	<b>Başlangıç(%)</b>	<b>1.Takip(%)</b>	<b>2.Takip(%)</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	17	22,9	31,9	<0,001
<b>Erkek</b>	14	20,3	34,3	<0,001
<b>Kadın</b>	21,9	26,8	26,8	0,44
<b>&lt;55 yaş</b>	19,2	26,9	25	0,039
<b>≥55 yaş</b>	15	18,8	37,7	<0,001

Hasta grubumuzda dinlenimde çekilen 12-derivasyonlu elektrokardiyogramda (EKG) başlangıç ve takipte değerlendirilen PR segmenti ortalama süresi: Başlangıçta 148,60±16,46 msn iken takipte sırası ile 148,95±16,00msn ,149,00±18,17 msn ölçülmüştür ve başlangıca göre anlamlı değişim göstermemiştir (p=0,88).

Cinsiyet altgruplarında da sırası ile erkeklerde: 148,72±16,27 msn , 149,38±16,07 msn ve 149,61±17,45 msn ; kadınlarda: 148,41±16,97 msn , 148,29±16,07 msn ve 148,05±19,58 msn bulunmuş ve ikisinde de PR süresinde başlangıca göre takipte anlamlı fark bulunmamıştır(P=0,79) .

Yaş alt gruplarında da PR süresi başlangıç ve takipte: <55 yaşta 145,83±17,60 msn, 145,10±16,78 msn ve 145,38±17,00 msn; ≥55 yaşta 151,32±14,94 msn, 152,74±14,36 msn ve 152,55±18,75msn ölçülmüş ve yaş alt gruplarında başlangıca göre takipte, ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(P=0,40)(Tablo 14).

**Tablo 14. Başlangıç ve takipte PR süresi**

<b>PR süresi (msn)</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>1.Takip</b>	<b>2.Takip</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	148,60±16,46	148,95±16,00	149,00±18,17	0,88
<b>Erkek</b>	148,72±16,27	149,38±16,07	149,61±17,45	0,77
<b>Kadın</b>	148,41±16,97	148,29±16,07	148,05±19,58	0,78
<b>&lt;55 yaş</b>	145,83±17,60	145,10±16,78	145,38±17,00	0,47
<b>≥55 yaş</b>	151,32±14,94	152,74±14,36	152,55±18,75	0,41

Çalışma grubumuzda dinlenim EKG'sinde hesaplanan PR dispersiyonu ortalama değeri: başlangıç ve takipte sırası ile 0 msn iken takipte sırası ile 1,19±4,07msn ve 2,57±5,10 msn ölçülmüş ve takipte PR dispersiyonun başlangıca göre arttığı bulunmuştur (p<0,001).

PR dispersiyonu Erkeklerde sırası ile 0 msn, 1,95±5,08msn ve 3,52±5,95 msn; kadınlarda ise 0 msn, 0 msn ve 1,1±2,85 msn olarak ölçülmüştür ve buna göre her ki cinsiyette de başlangıca göre takipte de PR dispersiyonu anlamlı artmıştır(P<0.001).Yaş alt gruplarında ise <55 yaşta sırası ile 0 msn, 0,48±2,47msn ve 2,60±5,89 msn; ≥55 yaşta 0 msn,1,89±5,11 ve 2,55±4,23 msn olarak ölçülmüştür. Takipte yaş alt gruplarında takipte başlangıca göre ve kendi aralarında PR dispersiyonu anlamlı fark göstermemiştir(p=0,11)(Tablo 15).

**Tablo 15. Başlangıç ve takipte PR dispersiyonu'nun seyri**

<b>PRDispersiyonu (msn)</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>1.Takip</b>	<b>2.Takip</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	0	1,19±4,07	2,57±5,10	0,001
<b>Erkek</b>	0	1,95±5,08	3,52±5,95	<0,001
<b>Kadın</b>	0	0	1,10±2,85	<0,001
<b>&lt;55 yaş</b>	0	0,48±2,47	2,60±5,85	0,11
<b>≥55 yaş</b>	0	1,89±5,11	2,55±4,23	0,11

Dinlenim yüzey EKG'sinin önemli parametresi QRS kompleksinin genişliğinin başlangıç ve takipte ortalama süresi: Hasta grubumuzda sırası ile 84,33±16,58 msn iken takipte sırası ile 84,76±17,34 msn ve 85,38±14,91 msn ölçülmüş ve takipte başlangıca göre anlamlı uzamış olduğu bulunmamıştır (p=0,67).

Cinsiyete göre QRS kompleksi genişliğinin takipteki seyri sırası ile: erkeklerde başlangıçta 84,30±17,83 msn olurken,takipte 84,45±20,02 msn ve 86,88±15,89 msn; kadınlarda ise 84,39±14,62 msn, 85,24±12,24 msn ve 83,05±13,12 msn bulunmuştur. Her iki cinsiyete de QRS kompleksi genişliği başlangıca göre takipte ve kendi aralarında anlamlı farklı bulunmamıştır (P=0,25).

Yaş alt gruplarında QRS kompleksinin süresi<55 yaşta başta ve takipte sırası ile 81,92±18,86 msn, 81,8±18,44 msn ve 84,04±12,72 msn; ≥55 yaşta 86,70±13,76 msn, 87,64±15,83 msn ve 86,70±16,84 msn ölçülmüştür. Takipte başlangıca göre ve yaş alt

grupları arasında QRS kompleksinin süresi anlamlı fark ve değişim göstermemiştir (p=0,44)(Tablo 16).

**Tablo 16. Başlangıç ve takipte QRS kompleksi süresi**

QRS Süresi (msn)	Başlangıç	1.Takip	2.Takip	(p=)
<b>Toplam</b>	84,33±16,58	84,76±17,34	85,38±14,91	0,67
<b>Erkek</b>	84,30±17,83	84,45±20,02	86,88±15,89	0,25
<b>Kadın</b>	84,39±14,62	85,29±2,24	83,05±13,12	0,25
<b>&lt;55 yaş</b>	81,92±18,86	81,80±18,44	84,04±12,72	0,44
<b>≥55 yaş</b>	86,70±13,76	87,64±15,83	86,70±16,84	0,44

Hasta grubumuzda EKG de QT-intervali ortalama değeri başlangıçta 357±32 msn iken takipte sırası ile 359±29 ve 363±28 msn ölçülmüştür ve başlangıca göre QT-intervali aralarında anlamlı değişim göstermemiştir (p=0,06).

Cinsiyet altgruplarına bakıldığında ise QT-intervali sırası ile erkeklerde: 354±28 msn, 355±24 msn ve 363±25 msn; kadınlarda 363±37 msn, 365±35 msn ve 362±33 msn olarak ölçülmüştür. Kadınlarda başlangıç ve takipte farklı değilken (p=0,80), erkeklerde başlangıca göre takipte anlamlı olarak daha uzundu (p=0,003). Erkeklerde 2.takip değeri başlangıç ve 1.takip değerlerinden anlamlı olarak yüksektir (başlangıç-2.takip: p=0,006; 1.takip -2.takip: p=0,003). Yaş alt gruplarında ise <55 yaşta 358±36 msn, 357±36 msn ve 364±33 msn (p=0,05) ; ≥55 yaşta 356±27 msn, 360±21 msn ve 363±24 (p=0,03) msn olarak ölçülmüştür. Takipte yaş alt gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,24)(Tablo 17).

**Tablo 17. Başlangıç ve takipte QT intervali**

QT intervali (msn)	Başlangıç	1.Takip	2.Takip	(p=)
<b>Toplam</b>	357±32	359±29	363±28	0,06
<b>Erkek</b>	354±28	355±24	363±25	0,003
<b>Kadın</b>	363±37	365±35	362±33	0,83
<b>&lt;55 yaş</b>	358±36	35736	364±33	0,24
<b>≥55 yaş</b>	356±27	360±21	363±24	0,24

Çalışma hastalarımızda QT dispersiyonu ortalaması: Başlangıçta 23,24±13,37 msn iken takipte sırası ile 25,14±15,48 msn ve 26,48±14,44 msn ölçülmüş ve takip sonunda başlangıca göre anlamlı artmıştır (p=0,004). Erkeklerde sırası ile 24,38±12,98 msn, 24,61±12,64 msn ve 27,50±13,62 msn (p=0,009) ; kadınlarda ise 21,46±13,93 , 25,98±19,24 ve 24,88±15,67 msn (p=0,01) olarak ölçülmüş ve erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla artmıştır (P=0,035). Yaş alt gruplarında <55 yaşta QT dispersiyonu sırası ile 23,85±14,19 msn, 25,96±18,41 msn ve 26,06±14,45 msn (p=0,03) ; ≥55 yaşta 22,64±12,61 msn, 24,34±12,05 msn ve 26,89±14,51 msn (p=0,01) ölçülmüştür. Ancak takipte yaş alt gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,41)(Tablo 18).

**Tablo 18. Başlangıç ve takipte QT dispersiyonu'nun seyri**

QT Dispersiyonu (msn)	Başlangıç	1.Takip	2.Takip	(p=)
<b>Toplam</b>	23,24±13,37*	25,14±15,48	26,48±14,44*	0,004*
<b>Erkek**</b>	24,38±12,98	24,61±12,64	27,50±13,62	0,035**
<b>Kadın**</b>	21,46±13,93	25,98±19,24	24,88±15,67	
<b>&lt;55 yaş***</b>	23,85±14,19	25,96±18,41	26,06±14,49	0,41***
<b>≥55 yaş***</b>	22,64±12,61	24,34±12,05	26,89±14,51	

\* Başlangıç ve 2.takip arasındaki fark

\*\*Cinsiyetler arası fark

\*\*\*Yaş grupları arasındaki fark

Hastalarda dinlenimde EKG'de T dalga şekil değişikliği görülme oranı başlangıçta %2,9 olup takipte %2,9 ve %22,9 olarak bulunmuş ve takip sonuna kadar değişiklik oranı sürekli olarak anlamlı artmıştır(p<0,001)(Tablo 19).

Cinsiyete göre değişiklikleri Başlangıca göre takipte de anlamlı artış görülmüştür.Erkeklerde sırası ile %1,5, %3,1 ve %26,5 (p<0,001); kadınlarda ise %4,8, %2,4 ve %17 sıklıkta bulunmuştur(p=0,012).

Yaş alt gruplarında ise <55 yaşta sırası ile %3,8, %3,8 ve %19,2 (p=0,001); ≥55 yaşta %1,8 , %3,7 ve %26,4 bulunmuş ve heriki grupta da başlangıca göre takipte anlamlı artmıştır(p=<0,001).

**Tablo 19. Başlangıç ve takipte T dalga şekil değişikliği oranları**

<b>T dalga şekil değişikliği</b>	<b>Başlangıç(%)</b>	<b>1.Takip(%)</b>	<b>2.Takip(%)</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	2,9	2,9	22,9	<0,001
<b>Erkek</b>	1,5	3,1	26,5	<0,001
<b>Kadın</b>	4,8	4,9	17	0,012
<b>&lt;55 yaş</b>	3,8	3,8	19,2	0,001
<b>≥55 yaş</b>	1,8	3,7	26,4	<0,001

Hasta grubumuzda 12-D EKG de QRS kompleksinde fragmentasyon(fragmente QRS) görülme oranı başlangıçta %7,6, takipte %20 ve %46,7 bulunmuştur. Başlangıca göre takipte fQRS sıklığı anlamlı artmıştır (p<0,001).

Cinsiyete göre fQRS sıklığına bakıldığında sıklığı Erkeklerde sırası ile %10,9 , %26,5 ve %48,4 (p<0,001); kadınlarda %2,4 , %9,7 ve %43,9 (p<0,001) olarak bulunmuş olup heriki cinsiyette de başlangıca göre takipte sıklığı artmıştır.

Yaş alt gruplarında ise <55 yaşta sırası ile %7,6 , %11,5 ve %34,6 (p<0,001); ≥55 yaşta %7,5, %28,3 ve %58,4 (p<0,001) olarak bulunmuş ve her ikisinde de başlangıca göre takipte sıklığı artmıştır (Tablo 20).

**Tablo 20. Başlangıç ve takipte fQRS görülme oranları**

<b>f(QRS)</b>	<b>Başlangıç (%)</b>	<b>1.Takip (%)</b>	<b>2.Takip (%)</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	7,6	20	46,7	<0,001
<b>Erkek</b>	10,9	26,5	48,4	<0,001
<b>Kadın</b>	2,4	9,7	43,9	<0,001
<b>&lt;55 yaş</b>	7,6	11,5	34,6	<0,001
<b>≥55 yaş</b>	7,5	28,3	58,4	<0,001

Çalışma grubumuzda miyokardiyal hasarın biyoşimik önemli parametresi troponin (ng/ml) ortalama değeri başlangıçta ve takipte sırası ile 0,0047±0,0028 msn, 0,0053±0,0032 msn ve 0,0067±0,012 msn ölçülmüştür ve buna göre başlangıca göre troponin düzeyi takipte anlamlı yükselmiştir (p=0,012) ve takip sırasında süregendir (başlangıç-1.takip: p<0,001; başlangıç-2.takip: p=0,001; 1.takip-2.takip: p=0,001).

Cinsiyet altgruplarına troponin düzeyleri başlangıç ve takipte erkeklerde sırası ile 0,0049±0,003 ,0,0058±0,0034 ve 0,0076±0,014 ; kadınlarda ise 0,0043±0,0024 , 0,0044±0,0026 ve 0,0054±0,009 ölçülmüş ve her iki cinsiyet arasında başlangıca göre takipte troponin düzeyi anlamlı değişim göstermemiştir (P=0,22).

Yaş alt gruplarında ise <55 yaşta sırası ile 0,0040±0,0022, 0,0040±0,0022 ve 0,0041±0,0023; ≥55 yaşta 0,0054±0,0031, 0,0066±0,0035 ve 0,0093±0,017 ölçülmüştür. Takipte yaş alt gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur(p=0,011).<55 yaş grubunda troponin ortalama değerleri başlangıca göre takipte anlamlı değişiklik göstermezken (p=0,879) , ≥55 yaş grupta takipte başlangıca göre anlamlı yükselmiştir (p=0,006)(Tablo 21).

**Tablo 21. Başlangıç ve takipte Troponin düzeyi'nin seyri**

<b>Troponin (ng/dL)</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>1.Takip</b>	<b>2.Takip</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	0,0047±0,0028	0,0053±0,0032	0,0067±0,012	0,012
<b>Erkek*</b>	0,0049±0,003	0,0058±0,0034	0,0076±0,014	0,22*
<b>Kadın*</b>	0,0043±0,0024	0,0044±0,0026	0,0054±0,009	
<b>&lt;55 yaş**</b>	0,0040±0,0022	0,0040±0,0022	0,0041±0,0023	0,011**
<b>≥55 yaş**</b>	0,0054±0,0031	0,0066±0,0035	0,0093±0,017	

\*Cinsiyetler arası fark

\*\*Yaş grupları arasındaki fark

Önemli hemodinamik marker ProBNP'nin kandaki düzeyinin ortalama değeri sırası ile başlangıçta 109±107, takipte 117±206 ve 138±205 ölçülmüş ve takipte proBNP düzeyi takipte başlangıca göre anlamlı değişiklik göstermemiştir (p=0,25).

Cinsiyet altgruplarına bakıldığında ise erkeklerde sırası ile 78±132, 83±115 ve 121±195; kadınlarda 159±244, 170±292 ve 164±219 olarak ölçülmüş ve her iki cinsiyette başlangıca göre takipte anlamlı değişiklik göstermemiştir (P=0,48).

Yaş alt gruplarında ise <55 yaşta sırası ile 84±131, 89±118 ve 90±131 ; ≥55 yaşta 135±228, 145±264 ve 185±250 olarak bulunmuş ve proBNP takipte başlangıca göre anlamlı farklı bulunmamıştır(p=0,45)(Tablo 22).

**Tablo 22. Başlangıç ve takipte Pro-BNP düzeyi'nin seyri**

<b>Pro-BNP (pg/mL)</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>1.Takip</b>	<b>2.Takip</b>	<b>(p=)</b>
<b>Toplam</b>	109±107	117±206	138±205	0,25
<b>Erkek*</b>	78±132	83±115	121±195	0,48*
<b>Kadın*</b>	159±244	170±292	164±219	
<b>&lt;55 yaş**</b>	84±131	89±118	90±131	0,45**
<b>≥55 yaş**</b>	135±225	145±264	185±250	

\*Cinsiyetler arası fark

\*\*Yaş alt-grupları arasındaki fark

Çalışmanın yürütüldüğü süre içinde 2 (%1,8) hasta birinci; 4 (%3,6) hasta ikinci sonlanım noktası olmak üzere; toplam 6 (%5,4) hasta sonlanım noktasına ulaştı. Bunlar; 2 hastada 3.ve 5. aylarda AF gelişti. Her ikisi de erkek idi ve biri KML diğeri KLL hastasıydı. Bunlardan birinde asemptomatik sol ventrül disfonksiyonu saptanmıştır (SVEF: Başlangıçta %55; takipte %35 ve %40). 4 hasta çalışmanın ikinci yarısında non kardiyak nedenlere bağlı hayatını kaybetti. Bunların üçü KLL biri KML hastası, 2 si erkek 2 si kadın idi. Sonlanım noktasına ulaşan tüm hastalar 55 yaş olan medyan yaş üzerindediydi.

KT alan hasta oranı KML'lilerde KLL'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazla idi (%91,4 ve %32,1, P < 0,001) . KML ve KLL hasta gruplarına bakıldığında; Takip sonunda PR dispersiyonu KML hastalarında KLL hastalarına göre anlamlı olarak daha fazladır(p=0,014). Yine fQRS görülme durumu takipte KML hasta grubunda KLL hasta grubuna göre anlamlı olarak artmıştır (p=0,014). Yine aynı şekilde ikinci takipte QT dispersiyonu ve ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon görülme sıklığı bazal değerlendirmeye göre artış göstermiştir ve bu artış KML hastalarında daha fazladır (p=0,036)(Tablo 23).

**Tablo 23. KML ve KLL hastalarında görülen elektrokardiyografik ve dinamik değişikliklerin karşılaştırılması**

	<b>KML</b>	<b>KLL</b>	(p=)
<b>Sayı(n)</b>	58	53	
<b>KT alma oranı (%)</b>	91,4	32,1	0,001
<b>PR dispersiyonu (msn)</b>	2,57±5,24	1,95±5,15	0,014
<b>QT dispersiyonu (msn)</b>	27,45±13,71	24,83±15,72	0,036
<b>fQRS (%)</b>	63,7	47,1	0,05
<b>Diyastolik disfonksiyon(%)</b>	65,5	47,1	0,039

KT: kemoterapi, fQRS: fregmante QRS kompleksi

## 5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve kanserler dünyada ölümün önde gelen sebebidir, her ikisi birlikte tüm ölümlerin yarısından sorumludur.(1) Ancak her ikisinin birlikte bulunduğu hastaların riski bilinmektedir, bunlarda her iki hastalığın da tedavisi güçleşmekte, tedavinin etkinliği azaltmakta ve indeks hastalığa göre morbidite ve mortalitesi yükselmektedir, birinin tedavisi diğerinin sonucunu olumsuz etkileyebilmektedir.

Kanserlerin tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanları sitotoksik ilaçların kardiyotoksik etkilerinin hastalığın prognozuna olumsuz etkileri bilinmektedir (2). Oysa ki malign hastalığın kendisinin kardiyak histopatoloji ve fonksiyonlara kronik süreçte direk etkisi bilinmemekte ve literatürde konuya atfedilecek çalışma sayısı kısıtlıdır (43,44).

Dolayısı ile bu konuya ışık tutmak amacı ile; hikayesinde altta yatan (belgelenmiş) kalp hastalığı bulunmayan “*sirküle eden kanın primer malign hastalığı*” kronik lösemide malign hastalık ve tedavisinin kalbin fonksiyonlarına etkileri araştırılmıştır.

- Bu amaçla planlanan çalışmamızda erişkinde yüksek prevalansta bulunan kalp hastalığının majör sebebi koroner aterosklerotik kalp hastalığı (KAH), çalışma sonuçlarını etkilememesi için hasta hikayesinde geçmişte KAH bulunan olgular dışlanmış, kaldı ki gelişigüzel seçilen olguların yaklaşık yarısında tesadüfen hiçbir majör RF bulunmuyordu. Bunun yanında hasta grubumuzun yaş ortalaması da aterosklerozun geleneksel risk faktörü olarak tanımlanan düzeyinden (erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaş) düşüktü, genel popülasyonda beklenen yaşın altında daha gençlerde ortaya çıkan ve çoğunlukla klinik olarak manifest olması ile saptanan ateroskleroz daha çok birkaç risk faktörünün (diyabet + 1 RF, diyabet olmadan 3 RF ve de kalıtsal birinci derece akrabalarda erken kardiyovasküler manifestasyonların bulunması gibi) birlikte bulunması ile görülebilir ve “*prematüre*” olarak tanımlanır.(52) Sonuç olarak orta ve uzun dönem takipte aterosklerozun çalışmanın kardiyovasküler sonuçlarına etkisi çalışma grubunun demografik bu özelliklerinden dolayı bir ölçüde bertaraf edilmiştir.

Kanser hastalarında etkilenen SV fonksiyonu ve gelişen disfonksiyon çeşitli şekillerde bulunur (subklinikte semptomatik KY ve ani kalp ölümüne kadar). Kanser hastalarında kardiyak manifestasyonların kanserin kendisinin şimik ve hormonal kardiyotoksik etkilerinin ötesinde sık görülmesi bazı kanser tiplerinde uygulanan kemoterapi ajanlarının olumsuz etkisinden olabilir. Ancak kemoterapötik ajanların kalp üzerindeki nedensel ilişkileri çoğunlukla her zaman iyi saptanamamaktadır; bunlarda kemoterapinin aterosklerotik risk faktörleri gibi subklinik (asemptomatik) kalp hastalarında veya altta yatan kalp hastalığı olmayanlarda önceden saptanabilmesi ve kardiyotoksik riskin tabakalandırılabilmesi için geliştirilmiş bir sistem ve/veya algoritma yoktur.

Günümüzde kemoterapi öncesi ve hasta seçiminde ***Kardiyotoksik riskin, duyarlılığın ve olumsuz ilaç etkisini tayin etmek*** için AHA'nın Klinik-Patolojik kalp yetersizliği evrelendirilmesi (2005) dikkate alınmakta ve kullanılmaktadır (44): Sol ventrikül sistolik fonksiyonu ciddi derecede azalmış Semptomatik KY hastaları (Evre C, D) yüksek riskli, gösterilebilen SV sistolik fonksiyonu hafif dümü ve çoğunlukla asemptomatik kardiyak patolojisi bulunanlar (Evre B: geçirilmiş infarkt sekeli, hipertrofi SV EF  $\leq$ 40- 45 ). Bunun yanında altta yatan gösterilmiş yapısal kalp hastalığı bulunanlar, geçirilmiş AMİ hikayesi malign aritmi ve kardiyak arresti bulunanlar da riskli kabul edilmektedir.

Kronik Lösemi hastalarında takipte kardiyak tutulumun araştırıldığı progressif çalışmamızda:

- Hastalarımızda 1 yıllık takip sürecinde başlangıca göre KT alımı olsun olmasın miyokardiyal tutulumun fonksiyonel, elektrokardiyografik ve şimik somut kanıtlarını gelişmiş ve saptanmıştır. Buna göre:
- (1) ekokardiyografik bulgular SV'nin kontraktıl mekanik fonksiyonlarının (sistolik ve diyastolik) bozulduğunu göstermiştir;
- (2) dinlenim 12-D yüzey EKG'de kalbin depolarizasyon ve repolarizasyon değişikliklerini yansıtan QRS kompleksi fragmantasyonu sıklığının ve özellikle hesaplanan QT dispersiyonu süresinin başlangıç değerlerine göre artışı miyokardiyal hasarının ve spesifik olarak gelişmekte olan SV remodelinginin elektrokardiyografik bulgularıdır;

- (3) bu bulguların altında yatan sitolojik fizyopatolojik sürecin markeri ve/veya ürünü kardiyak troponinlerdeki başlangıca ve normalin üst düzeyine (“referans düzeyin 99cu persantili”) yükselmiş ve takip boyunca “AMİ için klasik “delta paterni” göstermeden dalgalanmalar ile devam eden kardiyak yükselmiş troponin düzeyleri;
- (4) Miyokardiyal hasarın büyüklüğü ile orantısız yükselen SV dolum basınçlarının duyarlı ve özgül hemodinamik markeri BNP düzeyi ise beklendiği gibi çoğu asemptomatik olan hasta grubumuzda anlamlı yükselmemiş, değişmemiştir.

*Literatürde kanserli hastalarda çoğunlukla KT'nin etkilerinin bakıldığı ve sorgulandığı çalışmalarda ise:*

Kanser hastalarında SV disfonksiyonu homojen olmayıp değişik şekillerde bulunmuştur (asemptomatik, subklinik ve klinik semptom ve bulguları ile ortaya çıkmış belirgin KY ve ani kalp ölümü ile). Kalp yetersizliği ve kanserin erken ve uzun dönemde birlikteliğinin sıklığının yüksek olmasının sebepleri: (a) Her ikisinin de yüksek prevalansı, (b) kanser tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların kardiyotoksik etkileri, (c) malign hastalığın direkt kardiyak etkileri, ve (d) maligniteye eşlik eden vital komorbidler. Kanser hastalarında kardiyak semptom ve klinik bulgulardan bağımsız altta yatan kardiyak patolojilerin de bu hastalarda kardiyotoksositeye yatkınlık kazandırdığı bilinmektedir.(3,4)

Kardiyak toksisite hastada çeşitli kardiyak ve nonkardiyak manifestasyonlar ile ortaya çıkabilir, çoğu zaman da klinikte sessiz olup fark edilmeyebilir.(44)

Kalbin sistolik fonksiyonu genellikle klinikte morbid ve mortal bir seyir gösterir, kemoterapinin kullanımını engelleyen, faydasını azaltan ve komplikasyon riskini artıran major patolojidir.(1,2)

Kemoterapiden sonra olguların %25’de gelişen anlamlı ekokardiyografik bulgular bildirilmiştir (15).

Kanserli hastalarda KT kullanımından bağımsız sol ventrikülün **sistolik fonksiyonun kantitatif indikatörü SVEF** asemptomatik hastalarda bile önemli marker olup, başlangıç düzeyine göre düşme bildirilmiştir. Ancak mikroskopik miyosit hasarını gösteremediğinden, erken global kalp hasarının erken ve daha başlangıçta

tain edilmesinde SVEF'sinin özellikle gelişigüzel birkaç kez ölçülmesi duyarsız olabilir, klinik KY semptom ve bulgularının gelişimi ile EF değişiklikleri arasında korelasyon gösterilememiştir.(5)

Kemoterapiden sonra, özellikle erken (<1 ay) ve orta dönemde (<3 ay) ekokardiyografide SV sistolik fonksiyonu ve EF'si normal, korunmuş asemptomatik hastaların yaklaşık %50'sinde **diastolik disfonksiyon** saptanmıştır(8) Kardiyotoksisitenin klinik bulgu ve semptomlarının yokluğunda, miyokardiyumda oluşan yapısal patolojiler (hücre ölümü olmadan kardiyomiyosit hasarı, hidropik dejenerasyon ve interstisyel ödem gibi) miyokardiyumun kompliyansını ve gevşeme(relaksasyon) fonksiyonunu bozan başlıca patolojik değişikliklerdir.

**Sistolik fonksiyonel bozulma** akut kitlesel veya sürekli ve az miktarda miyosit kaybı ve sol ventrikül remodelingi sonucunda oluşmaktadır; klinik ve elektrokardiyografik pompa yetersizliği ve ciddi klinik sistolik disfonksiyonu ile nadiren çok erken (toksik tablo ile) veya çoğunlukla geç dönemde (düşük debi sendromu ile ) ortaya çıkabilir, bu hastalarda SVEF'si önemli prognostik markerdir.(45)

Diyastolik disfonksiyon, yukarıdaki fizyopatolojik sürecin ışığında, akut miyokardiyal iskemi veya akut miyokarditteki gibi SVEF'sinde düşme öncesinde veya başlangıçta gelebilir(beklenir). Bundan dolayı kardiyotoksisitenin erkenden (akut fazında) saptanabilmesi, asemptomatik hastalarda tedavi ve koruyucu önlemler açısından önemlidir.(4,53)

Kardiyak biyo- ve/veya elektro-markerlerin seri olarak izlenmesi takipte kardiyotoksisitenin asemptomatik, subklinik evrede erken bulunmasında yardımcı olabilir:

Bu amaçla miyosit kaybının duyarlı markerleri kardiyak *troponinler (cTn)*, ve yükselmiş sol ventrikül basınçlarının hemodinamik markeri *natriüretik peptidler* (proBNP, BNP),ve miyokardiyumun bozulan kritik sito-skletal yapısının ve/veya etkilenen elektrokardiyografik fonksiyonunu gösteren 12-D yüzey EKG markerleri (depolarizasyon, repolarizasyon dalga ve segmentlerinin süre, dağılım ve şekil değişiklikleri gibi) çalışmamızda bakılıp takip edilmiştir.

- *Brain Natriuretic peptides (BNP)* KY'den şüphelenilen dispne semptomlu hastalarda kalp yetersizlikli hastaların erken tanı, takip ve prognoz tayininde

faydalıdır, dispnenin pulmoner ve kardiyak sebeplerinin ayırt edilmesine yardım eder (10). Bu Natriüretik peptidler kardiyotoksik kemoterapinin miyokardiyum fonksiyonları üzerindeki etkilerinin izlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır (11,12).

BNP, artmış hücresel hasar sonucunda oluşan kitlesel miyokardiyal disfonksiyonunun duyarlı ve özgül bir markeridir, yükselmiş SV dolum basıncı ve volumunu işaret eder; dolayısı ile hemodinamik olarak bozulmuş diyastolik ve sistolik fonksiyonları indirek yansıtır. Kemoterapi hastalarında BNP'nin yükselmesi, bozulmuş SV diyastolik fonksiyona göre sistolik disfonksiyon ile daha yakın ilişkilidir (13).

- *Kardiyak troponinler* kemoterapi sonrasında erken ve geç miyokardiyal hasarın (mikroskopik) belirlenmesinde seri ölçülen troponin düzeyleri yardımcıdır (14,15). Tedavi takibinde troponin düzeylerinin erken ve geç yükselişi artmış kardiyak olay insidensi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle inatçı (süreğen) troponin yüksekliği olan hastalarda kardiyak olaylar anlamlı olarak daha sıktır. Kemoterapinin takibinde troponin yükselmesi olmayan hastalarda kardiyak komplikasyonların insidensi düşük bulunmuştur (15). Kemoterapi sonrası troponin yükselmesi, sürekli devam eden troponin salımı ile sonradan SVEF'si düşecek hastaların belirlenmesinde de yardımcıdır.
- Kemoterapinin neden olduğu KMP'ye götüren süreç öncelikle kardiyomiyositlerin kitlesel hasarı (troponin yüksekliği; 2X NÜS gibi) ile akut/subakut ve süreğen mikroskopik miyosit hasarı ( $\geq$ NÜS) ile kronik süreçte başlamakta ve giderek artan kitlesel fonksiyonel miyokardiyum kaybı (BNPyükselmesi) ile çoğunlukla asemptomatik solventrikül fonksiyon disfonksiyonuna (ekokardiyografi ile) götürür.
- Dolayısı ile, teşhis parametrelerinden önce troponin düzeyi yüksektir (-mikro hasarda küçük artış, makro hasarda Mİ'deki gibi daha büyük miktarlarda; "yükseliş "delta" paterni göstermez, şekil 1'deki gibi süreğendir; zamanla devam eden miyosit kaybına bağlı SV volum ve basınç yükselmesinin markeri yükselen BNP eşlik eder. SVEF'si bu gelişmelerden sonraki evrede düşmesi beklenmektedir (fazla kardiyomiyosit kaybı sonucu sistolik disfonksiyon).

- Diastolik disfonksiyonun sıklıkla daha erken görülmesi beklenmektedir; muhtemelen kemoterapiye bağlı miyokardiyumda gelişen inflamasyon reaksiyonu sonucunda ödem oluşması ve SV duvarının kompliyansının bozulmasındandır (Mİ ve miyokarditteki gibi).
- Çalışmamızın Bir yıllık klinik takip sonucuda hastalarımızın tamamına yakınında görülen miyokardiyal fonksiyonel ve elektrokardiyografik değişikliklerine rağmen (%95) neredeyse tamamı asemptomatik (klinik olarak sessiz, subklinik) kalmıştır. Bunlarda daha çok yukarıda bahsedilen akut ve subakut miyokardiyum hasarını işaret eden bulgular dikkat çekmiştir (“*miyokardit benzeri*” durum).

**a-** Takipte SV'nin EF'sinin mutlak fakat anlamlı düşmesinin yanında diastolik disfonksiyonun sıklığının anlamlı artması miyokardiyumun akut- subakut başlayan miyokardiyal hasarını ve tutulumunu ima etmiştir.

**b-** Troponin düzeyinin akut miyokardiyal iskemi, miyokardit ve kardiyotoksitedeki gibi artışı (akut çok yüksek ve hafif, süreğen yüksek); miyokardiyumun akut ve kronik iskemik, inflamatuvar, oksidatif ve de hemodinamik, biyosimik, otoimmün reaksiyonlarının ürünüdür en sonunda gelişen intramiyokardiyal patolojilerin altında yatan primer nörohumoral ve mekanik mekanizmaların önemli tetikleyicisi ve yardımcıdır.

**c-** Özetle; başlangıçta akut-subakut interstisyel ödeme bağlı kompliyansının bozulması ile özellikle diastolik ve nisbeten daha az sistolik disfonksiyonların gelişmesi sonucunda SV disfonksiyonu gelişmiştir.

+ Miyokardiyal hasar ve miyosit kaybının spesifik markeri kardiyak troponin düzeylerinin seyri; başlangıç değerine göre ve normal referans değerinin üst sınırını biraz aşan fakat sürekli yüksek seyreden kardiyak troponin düzeylerinin yansıttığı vemyokardiyal fizyopatolojinin karakterini gösteren üç bulgu: (1) miyokardiyal hasar AMİ'deki gibi (transmural veya subendokardiyal, ST-segment yükselmeli veya ST-segment yükselmez Mİ ) kitlesel olmayıp mikroskobiktir (2) takipte düzeyin “*delta paterni*” göstermemesi ve normalin üst sınırının üzerinde devamlı dalgalanmalar göstermesi akut miyokardiyal iskemiden ziyade süreğen miyokardiyal hasar patolojisinin ayırıcı özelliğidir (3) sürekli salınımlı hafif troponin düzeyleri devam eden “*kısıt alevli*

*“için için yanan yangının” (smouldering fire) işareti olabilir (44); bu fizyopatolojik sürecin klinik mesajları (a) ‘iyisi’ erken başlanan kombine RAAS inhibitörü Beta-bloker ajanlar ile SV remodelinginin progresyonunun önlenmesi hatta geriletilmesidir (15,44, 2015 AHA), (b) ‘kötüsü’ ise çoğunlukla gözden kaçabilen veya göz ardı edilebilen başlangıçta klinik olarak sessiz oluşmuş miyokardiyal ve elektrokardiyografik patolojik değişikliklerin hastalarda uzun dönemde (>1 yıl, ortalama 19 ay) gelişen semptomatik kalp yetersizliği (Evre C KY), artan ani kalp ölümü riski ve de engellenen ve kısıtlan malign hastalık tedavisi ile prognozu olumsuz etkileyebilmesidir.*

**SONUÇ:** Kemoterapi sırasında kardiyak disfonksiyonun subklinik teşhisi güçtür, bunun en önemli sebebi hastaların çoğunluğunun kardiyak olarak başlangıç ve kısa-orta döneminde noninvazif testlerdeki anlamlı değişikliklere rağmen asemptomatik seyretmeleridir. Dolayısı ile gelecekteki olası kardiyak olayların önlenmesi için (erken RAAS inhibisyonu ve KT programının düzenlemesi ile) bu değişikliklerin daha başta dikkate alınıp, yakın takip ile izlenmesi gereklidir.

## 6. REFERANSLAR

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
2. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-2.
3. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908-16.
4. *CirculationHeartFail*. 2014Nov;7(6):1050-8.doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001292.Advanced heart failure therapies for patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy.Oliveira GH<sup>1</sup>, Qattan MY<sup>2</sup>, Al-Kindi S<sup>2</sup>, Park SJ<sup>2</sup>.
5. Rihal CS,Davis KB, Kennedy JW,Gersh BJ. The utility of clinical,electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of leftventricular function. *Am J Cardiol* 1994;75:220-3.
6. Jin M, Cheng1, K. Martijn Akkerhuis1, Linda C. Battaes1, Laura C. van Vark1,Hans L. Hillege2,Walter J. Paulus3, Eric Boersma1, and Isabella Kardys1Biomarkers of heart failure with normal ejectionfraction: a systematic reviewEuropean Journal of Heart Failure (2013) 15, 1350–1362doi:10.1093/eurjhf/hft106
7. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357–2368.
8. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, Matsuzawa Y,Akiyama E, Yamamoto E, Sakamoto K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H,Kim-Mitsuyama S, Ogawa H. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlatedwith left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction.*J Am Coll Cardiol* 2011;57:861–869.
9. Wheeldom NM , McDonald TM,Flucker CJ,McKendrick AD, McDevittDG,Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *QJ Med* 1993;86:255-61.58

10. Frijo Jose, MD, Mangalath Krishnan MD. Fragmented QRS Electrocardiogram- The Hidden Talisman? *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2009;9(5):238-240.
11. Grzegorz Pietrasik, Ilan Goldenberg, Joanna Zdzienicka, Arthur J. Moss, Wojciech Zareba. Prognostic Significance of Fragmented QRS Complex for Predicting the Risk of Recurrent Cardiac Events in Patients With Q-Wave Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:583-586.
12. Kovács SJ. Diastolic function in heart failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015 Apr 15;9(Suppl 1):49-55. doi: 10.4137/CMC.S18743. eCollection 2015.
13. Dokainish H. Left ventricular diastolic function and dysfunction: Central role of echocardiography. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015 Jan 26;2015:3. doi: 10.5339/gcsp.2015.3. eCollection 2015.
14. Tjeerdsma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999;81:419-23.
15. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Serum cardiac troponin I levels and ECG/Echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7 g/m<sup>2</sup>) cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:277-82.
16. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998;136:362-3.
17. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000;104:158-63.
18. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251:228-34.
19. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.

20. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu RevMed* 2006;57:485-98.
21. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
22. Slamon D, Pegram M. Rationale for trastuzumab (Herceptin) in adjuvant breast cancer trials. *Semin Oncol* 2001;28:13-9.
23. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann InternMed* 1996;125:47-58.
24. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Exp Opin Drug Saf* 2006;5:791-809.
25. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J ClinOncol* 2006;24:16-24.
26. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *AnnOncol* 2007 Jan 17 (Epub ahead print).
27. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
28. Dow E, Schulman H, Agura E. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:169-72.
29. Biganzoli L, Piccart MJ. The bigger the better? or what we know and what we still need to learn about anthracycline dose per course, dose density and cumulative dose in the treatment of breast cancer. *Ann Oncol* 1997;8:1177-82.
30. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30:181-91.
31. Verweij J, Funke-Kupper AJ, Teule GJ, et al. A prospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1988;5:159-63.

32. Shao Y, Pardini L, Pardini RS. Enhancement of the antineoplastic effect of mitomycin C by dietary fat. *Cancer Res* 1994;54:6452-7.
33. Gradishar WJ, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol* 1990;1:409-14.
34. Kuropkat C, Griem K, Clark J, et al. Severe cardiotoxicity during 5-fluorouracil chemotherapy: a case and literature report. *Am J Clin Oncol* 1999;22:466-70.
35. Gianni L, Kearns CM, Giani A, et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol* 1995;13:180-90.
36. Seidman AD, Reichman BS, Crown JP, et al. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995;13:1152-9.
37. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel administration to gynecologic cancer patients with major cardiac risk factors. *J Clin Oncol* 1998;16:3483-5.
38. Dillman RO. Monoclonal antibodies in the treatment of malignancy: basic concepts and recent developments. *Cancer Invest* 2001;19:833-41.
39. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, et al. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2004;104:655-8.
40. Basquiera AL, Berretta AR, Garcia JJ, et al. Coronary ischemia related to alemtuzumab therapy. *Ann Oncol* 2004;15:539-40.
41. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005;23:7135-42.
42. Cohen MC, Huberman MS, Nesto RW. Recombinant alpha 2 interferon-related cardiomyopathy. *Am J Med* 1988;85:549-51.
43. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015; DOI:10.1136/heartjnl-2015-307848.

44. Rasim Enar, Kanıta Dayalı Kalp Yetersizliği Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri 2010
45. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol* 1984;2:112-7.
46. Ewer MS, Voletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-6.
47. Van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996;77:843-50
48. Tjeerdsma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999;419-23.
49. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
50. Urvanova D, Urban L, Carter A, et al. Cardiac troponins-biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. *Neoplasma* 2006;53:183-90.
51. Burjonrappa S, Xia LC, Johnson M, et al. Cancer patients with markedly elevated B-type natriuretic peptide may not have volume overload. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:287-93.
52. Rasim Enar, Akut Miyokard İnfarktüsü kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri 2005,2006
53. AJA, November 12, 2015, PRADA trial
54. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, Inanc T, Oguzhan A, Eryol NK, Topsakal R, Ergin A. *JACC* 2006;48:2258-62
55. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2007;49:350-52

56. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. Schimmel KJ<sup>1</sup>, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ *Treat Rev* 2004 30: 181-91
57. Meinardi MT et.al Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer *J Clin Oncol* 2000; 18: 1725-32
58. T. M. Suter & B. Meier Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: is there light at the end of the tunnel? *Ann Oncol* 2002;13::699-709
59. Tallaj JA et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2196-201
60. *JP Nolan et al. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest* *Circulation* 2003; *suppl*4:665
61. J Richard S, et al. Advances in Management of Advanced Heart **Failure** Continuous infusion of a loopdiurtics, *Card Fail*; 11 suppl:54
62. Fernando Florenzano et al. Carvedilol for anthracycline cardiomyopathy prevention. *JACC* 2006;36 :517-22
63. Benjamin W et al. Identification of Anthracycline Cardiotoxicity: Left Ventricular Ejection Fraction Is Not Enough *Am J Cardiol* 2007; 99:974-7
64. Daniela Cardinale MD et al. Anthracycline Induced Cardiomyopathy *JACC* 2010 ;55:213-20