



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTİNEOPLASTİK KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA
SEROLOJİK VE NON-İNVAZİV YÖNTEMLERLE
KARDİYOTOKSİSİTENİN PROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Osman ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Semra PAYDAŞ

ADANA, 2015



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTİNEOPLASTİK KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA
SEROLOJİK VE NON-İNVAZİV YÖNTEMLERLE
KARDİYOTOKSİSİTENİN PROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Osman ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Semra PAYDAŞ

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu Tarafından
TF2013LTP29 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA, 2015

TEŞEKKÜR

Eğitimimde her alanda büyük katkıları bulunan ve tez çalışmamın her aşamasında benden desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Semra PAYDAŞ’a,

Tezimin ekokardiyografilerini yapan ve tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm kardiyolog Dr. Aziz İnan ÇELİK’e,

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım uzman doktor Çağlar Emre ÇAĞLIYAN’a, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm hayatım boyunca bana maddi ve manevi destek olan, sevgileriyle güç veren annem Rakibe ŞAHİN, babam Hasan ŞAHİN ve kardeşlerimi,

Sevgisi, desteği ve sabrıyla yanımda olan, birtanecik aşkım, sevgili eşim Burçin ŞAHİN’i, hayatın bana verdiği en güzel hediyesi oğlum Kıvanç ŞAHİN’i tüm kalbimle seviyorum...

Dr. Osman ŞAHİN

Adana, 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	VIII
ABSTRACT and KEY WORDS	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Kanseri	2
2.2. Kanser ve Kalp İlişkisi	2
2.3. Kanserli Hastada Kardiyolojik Değerlendirme	3
2.4. Kemoterapinin Kalp Üzerine Etkileri	3
2.4.1. Aritmi	4
2.4.2. İskemi	4
2.4.3. Sistolik Fonksiyon Bozukluğu	4
2.4.4. Perikardit	5
2.5. Meme Kanserinde Kullanılan Antineoplastik İlaçlarla İlişkili Kardiyotoksisite ...	5
2.5.1. Antrasiklinler	5
2.5.2. Trastuzumab	9
2.6. Kemoterapi Alan Hastalarda Kardiyak Yan Etkilerin Değerlendirilmesi.....	12
2.6.1. Elektrokardiyografi	12
2.6.2. Ekokardiyografi	13
2.6.3. Kardiyak Biyo-Belirteçler	16
2.7. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	17
2.8. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	18
2.9. Meme Kanserinde Kemoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite Yönetimi	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Hastalar	24
3.2. Ekokardiyografi.....	24

3.3. Kardiyak Biyobelirteçler	25
3.4. İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Demografik Özellikler	26
4.2. Kardiyak Biyo-Belirteçler ve Ekokardiyografik Bulgular	26
4.3. Kardiyotoksosite Gelişen Hastalar ile Kardiyotoksosite Gelişmeyen Hastalar Arasındaki Değerlendirme	28
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
6.1. Öneriler	39
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	48

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Antrasiklin Kardiyotoksisite Kriterleri	9
Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri	26
Tablo 3. Ekokardiyografik Veriler	27
Tablo 4. Biyo-Belirteçler	27
Tablo 5. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ekokardiyografik Ölçümler ve Biyo-Belirteçler.....	28
Tablo 6. Kardiyotoksisite Gelişen Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası EF ve Pro-BNP Değerleri	29
Tablo 7. Kardiyotoksisite Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Demografik Verileri	29
Tablo 8. Gruplar Arası EF Değerlerinin Karşılaştırması	30
Tablo 9. Kardiyotoksisite Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Biyo-Belirteçlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kıyaslaması	31
Tablo 10. Çeşitli Pro-BNP Eşik Değerlerine Göre Duyarlılık ve Seçicilik Oranları	32
Tablo 11. hsTn-T Farklı Eşik Değerlerine Göre Duyarlılık ve Seçicilik Oranları	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Antrasiklilerin yapısı.....	6
Şekil 2. Antrasiklinlerin kardiyotoksik etki mekanizması	7
Şekil 3. Trastuzumab etki mekanizması	12
Şekil 4. Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde ekokardiyografik parametreler	19
Şekil 5. pro-BNP2 nin kardiyotoksisiteyi göstermedeki etkisi	32
Şekil 6. hsTn-T2 nin kardiyotoksisiteyi göstermedeki etkisi	33

KISALTMALAR LİSTESİ

A	: Mitral geç diyastolik akım hızı
A'	: Geç diyastolik hız
AC	: Antrasiklin + Siklofosfamid
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AV	: Atriyo-ventriküler
BNP	: B tipi natriüretik peptid
DDG	: Doku Doppler Görüntüleme
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DT	: Deselerasyon Zamanı
E	: Mitral erken diyastolik akım hızı
E'	: Erken diyastolik hız
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ER	: Östrojen reseptörü
FK	: Fraksiyonel kısalma
HER2	: Human epidermal growth factor 2
HsCRP	: High-sensitiv CRP
HsTn-T	: High-sensitiv Troponin T
HT	: Hipertansiyon
IVK	: İzovolumetrik kontraksiyon
IVR	: İzovolumetrik relaksasyon
KT	: Kemoterapi
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PR	: Progesteron Reseptörü
PWDD	: Pulsed Wave Doku Doppler
RDDG	: Renkli Doku Doppler Görüntüleme

ROC	: Receiver Operating Characteristics
RNA	: Ribonükleik Asit
S'	: Sistolik miyokardiyal hız
Tn	: Troponin
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
VA	: Ventriküler aritmi
VF	: Ventriküler fibrilasyon
VT	: Ventriküler taşikardiler

ÖZET

Antineoplastik Kemoterapi Alan Hastalarda Serolojik ve Non-İnvaziv Yöntemlerle Kardiyotoksisitenin Prospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Antrasiklin ve trastuzumab alan meme kanserli olgularda kardiyotoksisitenin konvansiyonel EKO, doppler EKO, doku doppler EKO ve kardiyak biyo-belirteçler ile prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Metod: Antrasiklin ve trastuzumab alan 43 meme kanserli hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara tedavi öncesi, birinci ve dördüncü kür tedavileri sonrası ve tedavi başlangıcının 6. ayında değerlendirmeler yapıldı. Her değerlendirme aşamasında hastalara EKO, dopler EKO ve doku dopler EKO yapıldı. Ekokardiyografik olarak aort ve sol atrium çapları, interventriküler septum, posteriyor duvar kalınlıkları, sol ventrikülün sistol sonu ve diyastol sonu çapları parasternal uzun aks kullanılarak hesaplandı. Mitral ve triküspit kan akım velosite hesaplamaları ve aynı zamanda sol ventrikülün lateral septal duvar ve triküspit anülüsün doku doppler incelemeleri yapıldı. Ayrıca yine her değerlendirmede tedavi uygulamasından 2 saat sonra kardiyak biyo-belirteçler için kan örneği alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra 30 dk içinde santrifüj edildi ve plazmaları ayrılarak -70 °C’de saklandı ve toplu olarak tüm hastalardan hsTn-T, hsCRP ve pro-BNP çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca tanı yaşı 52,72 yıl (Aralık 27 – 76) olarak saptandı. Çalışmamızda kardiyotoksisite gelişme oranı %18,6 (8 hasta) olarak gözlemlendi. Hastaların sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildiğinde ortalama EF, E' mitral lateral anulus, E' mitral septum ve E'/A' mitral septum değerlerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların E/E' mitral değeri ortalamasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların kardiyak biyo-belirteçlerinden hsTn-T düzeylerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunlara ek olarak birinci kür tedavi sonrası pro-BNP ve hsTn-T yükselmesinin kardiyotoksisite gelişimini öngördüğü bulunmuştur.

Sonuç: Antrasiklin ve trastuzumab alan hastalarda kardiyak yan etkilerin tanısında ekokardiyografik takipler konvansiyonel EKO ve sistolik fonksiyon takibiyle sınırlı kalmamalı, beraberinde doppler ve doku doppler EKO ile diyastolik fonksiyonlar da sık aralıklarla izlenmelidir. Ayrıca hsTn-T ve pro-BNP düzeylerinin takibinin kardiyotoksisitenin subklinik dönemde teşhisi için kullanılabileceği uygun görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antrasiklin kardiyotoksisitesi, hsTn-T, pro-BNP.

ABSTRACT

Prospective Assessment of Cardiotoxicity in Patients Receiving Antineoplastic Chemotherapy By Using Serological And Non-Invasive Methods

Aim: The aim of this study is evaluating cardiotoxic effects of anthracyclines and trastuzumab in breast cancer patients. Ecocardiography and cardiac bio-markers are used to identifying cardiotoxicity.

Method: The study included 43 breast cancer patients receiving anthracycline and trastuzumab therapy. Evaluations are performed in patients before treatment, after first and fourth anthracycline therapy and sixth months under therapy. In each evaluation ecocardiography were performed in all patients and blood samples were taken from all patients.

Results: The median age was 52,72 years (27-76). Cardiotoxicity was observed in 8 (18,6) patients. At the end of the study we found that, there is a significant decrease in average rate of EF, E' mitral lateral anulus, E' mitral septum E'/A' mitral septum value; and significant increase in mean E/E' mitral value. hsTn-T levels of patients were significantly increased. In addition the increases of the pro-BNP and hsTn-T after first anthracycline therapy predicts cardiotoxicity.

Conclusion: The follow-up of cardiotoxicity in patients who are receiving anthracyclines and trastuzumab therapy musn't be limited with conventional ecocardiography. Using conventional ecocardiography and tissue doppler ecocardiography together is more advantageous for detecting cardiotoxicity. Also pro-BNP and hsTn-T levels are seems to be an early sensitive marker of cardiac dysfunction in subacute phase.

Key Words: Anthracycline cardiotoxicity, hsTn-T, pro-BNP.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla ortaya çıkan hastalıklar grubudur. Kanser ölüm sebebi olarak tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Meme kanseri ülkemizde ve dünyada kadın hastalarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda tüm kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturur.

Meme Kanserinin tedavi esasları cerrahi, radyoterapi, sistemik kemoterapi, hormonal tedavi ve moleküler tedavilerdir. Günümüzde sistemik kemoterapi kararı verilen meme kanserli hastalara sıklıkla antrasiklin içeren kombinasyonlar uygulanmaktadır. Meme kanserinde trastuzumab her2/neu protoonkogeni ekspresyonu bulunan hastalarda kemoterapiye eklenmektedir ⁽¹⁾.

Sistemik kemoterapi meme kanserinde gerek adjuvant, gerek neo-adjuvant amaçlı gerekse metastatik hastalık tedavisinde çok geniş olarak kullanılmaktadır ⁽²⁾. Bu antineoplastik ilaçların son yıllarda kanser hastalarında yaşam süresini uzattığı görülmektedir ⁽³⁾. Ancak bu ilaçların gözardı edilemeyecek bir takım yan etkileri bulunmaktadır. Yaşam süresi ile ilgili primer kanser açısından olumlu sonuçların yanında diğer sistemlerle ilgili ciddi yan etkileri söz konusudur ⁽⁴⁾. Antineoplastik ilaçlarla bir yandan yaşam süresi uzatılırken diğer yandan bu ilaçlara bağlı kardiyotoksisite kanser hastalarında morbidite ve mortaliteye olumsuz yönde etki etmektedir ^(2,5).

Antrasiklinlerin ve trastuzumab'ın kardiyak yan etkileri kemoterapi sürecini etkileyen önemli bir sorundur ⁽⁶⁾. Meme kanseri tedavisinde antineoplastik tedavi olarak antrasiklin ve trastuzumab alan hastalarda kardiyotoksisitenin erken ve çok yönlü testlerle araştırılıp ortaya konması önemli bir gerekliliktir. Bu çalışmada antrasiklin ve trastuzumab alan meme kanserli hastalarda kardiyotoksisitenin prospektif olarak ekokardiyografi ve kardiyak biyo-belirteçler ile ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, meme duktus ve lobul epitelinden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Kadınlarda görülen kanserlerin % 23'ünü oluşturmaktadır ⁽⁷⁾. Kadınlarda kanser nedeni ölümünün % 14'ünün sebebi olup, akciğer kanserinden sonra kanser nedeni ölümünün içinde ikinci sırada bulunmaktadır ⁽⁷⁾. Meme kanseri çoğunlukla hormon bağımlı bir kanser olup, kadın erkek oranı yaklaşık olarak 150/1 dir ⁽⁸⁾. Tüm meme kanserleri içinde erkeklerde görülen meme kanseri oranı ise %1 civarındadır ⁽⁹⁾. Meme kanserinin kesin etiyolojik nedenleri hala belirsiz olmakla birlikte hatırı sayılır bir takım risk faktörü belirlenmiştir. Bunlar; cinsiyet, yaş, ırk, nulliparite, aile öyküsü, erken menarş, geç menopoz, atipili proliferatif meme hastalığı, bazı genetik mutasyonlar (BRCA1/BRCA2, Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Sendromu, Ataksi Telenjektazi), hormon replasman tedavisi, iyonize radyasyon, alkol olarak sıralanabilir. Meme kanserinin ülkemizdeki insidansı yüzbinde 40 civarında olup, yıllık olarak yaklaşık 30 bin olgu tanı almaktadır ⁽¹⁰⁾. Ülkemizde son 20 yılda meme kanseri insidansında 2 katından fazla artış görülmektedir ⁽¹¹⁾. Önümüzdeki 20 yıl içinde meme kanserinin önemli bir halk sağlığı sorunu haline geleceği görülmektedir.

2.2. Kanser ve Kalp İlişkisi

Kanser hastalarının klinik izlemlerinde, hem tanı sırasında hem de tedavi sürecinde ek kardiyolojik bir hastalığın olma olasılığı vardır. Kanser tedavisinin kardiyak yan etkilerinin yanı sıra, hastaya ait ko-morbid durumlar başta olmak üzere kanserin kardiyak metastazı ve kanser nedeni paraneoplastik sendrom olarak kardiyak bozukluklar; kanserle ilişkili kalp hastalıklarını oluşturmaktadırlar. Bunların içinde önemli bir bölümü tedaviye ait yan etkiler oluşturmaktadır.

Kanser tedavisi; kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemleri içermektedir. Bu tedavi yöntemlerinin hatırı sayılır bir bölümü kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonların başta gelenleri, kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi/infarktüs, hipertansiyon, aritmi ve tromboembolizmdir ⁽¹²⁾. Son 30 yılda kanser için etkili tanı ve tedavi stratejileri geliştirilmesiyle hasta popülasyonunun önemli bir kısmında yaşam süresi uzamıştır, güncel rakamlar beş yıllık sağkalım oranının % 60 lara

çıkıldığını göstermektedir ⁽¹³⁾.

Sağkalım sürelerinin artırılması sayesinde meme kanserinde medyan yaş gelişmiş ülkelerde atmış geçmektedir. Bu nedenle yaşlı olan bu popülasyonda hem primer kalp hastalıkları artmakta hem de kanser tedavisi ile ilgili kalp hastalıklarına yatkınlık artmaktadır ⁽¹⁴⁾. Bu nedenlerle meme kanserinde uygulanacak kemoterapi sırasında kardiyotoksisite takibi önem kazanmaktadır.

2.3. Kanserli Hastada Kardiyolojik Değerlendirme

Kanser tanısı almış hastalar yoğun ve uzun süreli bir tedavi sürecinden geçecekleri ve kullanılacak tedavi yöntemlerinin birçok doku üzerine potansiyel yan etkiler içerdikleri için tüm sistem fonksiyonları açısından ayrıntılı değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar. Kanserli hastaların kardiyolojik değerlendirmesi anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hastada daha önce varolabilecek kardiyak belirti ve bulgular sorgulanır. Kalp ve akciğer sesleri dinlenir, tansiyon ölçümü yapılır, pretibial ödem bakılır, juguler venöz dolgunluk bakılır, nabızlar palpe edilir. Hastanın elektrokardiyografisi (EKG) ve ekokardiyografisi (EKO) çekilir. Klinik gereklilik halinde daha ileri değerlendirmeler yapılabilir. EKO, kemoterapi alacak olan hastalarda tedavi öncesi bazal değerlerin elde edilmesi ve ileride tedavi süresince kalp fonksiyonlarının takibinin yapılması için gerekli ve önemli bir non-invaziv tetkiktir. Kemoterapi sürecindeki kanser hastalarına yapılan EKO incelemelerinde çoğunlukla sistolik fonksiyonları gösteren fraksiyonel kısalma (FK) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçülmektedir. Bunlara ek olarak odacık boyutları, perikard bütünlüğü, kapak fonksiyonları ölçülmektedir ⁽¹³⁾. Ancak bu ölçümler kardiyotoksisiteyi erken veya subklinik dönemde göstermemektedir. Birkaç çalışmada diyastolik disfonksiyonun kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin erken bir işareti olabileceği vurgulanmaktadır. EKO ölçümlerinde diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi ve buna ek olarak doku doppler EKO ile miyokard hareket hızlarının ölçülmesi global bir kardiyak bozukluk gelişmeden erken ve lokalize anormallikleri saptamada daha duyarlı görülmektedir ⁽¹⁵⁾.

2.4. Kemoterapinin Kalp Üzerine Etkileri

Günümüzde anti-neoplastik tedavinin esası kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmak ve onları yok etmektir. Ne yazık ki bu amaçla kullanılan ilaçların

seçicilikleri az olduğundan normal dokulara da olumsuz etkide bulunmaktadırlar. Ayrıca terapötik indekslerinin dar olması olası yan etki risklerini artırmaktadır. Anti-neoplastiklerin sistemler üzerinde en çok bilinen ortak yan etkileri miyelo-supresyon, nefro-toksisite ve hepato-toksisitedir. Kardiyo-toksisite konusunda diğerlerine nazaran farkındalık daha azdır. Ancak son zamanlarda kemoterapinin kardiyovasküler olumsuz etkileri hakkında farkındalık artmaktadır ⁽¹⁶⁾. Genel olarak tüm anti-neoplastik ilaçların kardiyak bir takım olumsuz etkileri vardır. Antineoplastik ilaçların kardiyotoksik etki mekanizmaları; direkt sitototoksik etki, aritmi, kardiyak iskemi, perikardit ve kemoterapinin indüklediği repolarizasyon anomalileri olarak beğ gruba ayrılabilir ⁽¹⁷⁾.

2.4.1. Aritmi

Birçok kemoterapötik ilacın yan etki olarak aritmiye neden olduğu rapor edilmiştir ⁽¹⁸⁾. Bu aritmilerin nedenleri direkt sitotoksik etki, kardiyak iskemi ve metabolik değişiklerdir ⁽¹⁹⁾. Örnek olarak antrasiklinlerin direk toksik etkisi sonucu atriyal fibrilasyon (AF) ve ventriküler fibrilasyon (VF), 5-fluorouracilin iskemik etkisi sonucu VT, taxanların bradikardi yapıcı etkileri sayılabilir ⁽¹⁸⁾.

2.4.2. İskemi

Miyokardiyal iskemi kemoterapiye bağlı önemli bir kardiyak yan etkidir. Antineoplastik ilaçlar, endotel hasarı ve vazospazm yapıcı etkileri ile miyokard iskemisine yol açarlar. 5-fluorourasil koroner arter spazmı yaparak miyokardiyal iskemiyeye yol açar ⁽²⁰⁾. Etoposidin vasospastik anjınaya yol açtığı bildirilmiştir ⁽²¹⁾. Vinblastin vaso-okluziv komplikasyonlara yol açabilmektedir ⁽²²⁾.

2.4.3. Sistolik Fonksiyon Bozukluğu

Anti-neoplastik ilaçlar tüm dokularda olduğu gibi kalp dokusunda da hasara neden olmaktadır. Bunlar mikroskopik düzeyde miyofibril kaybı, lizozim sayısında artma, sitoplazmik vakuolizasyon ve mitokondriyal şişme olarak görülürken makroskopik düzeyde subendokardiyal fibrozis ve ventrikül dilatasyonu şeklindeydir. Bunlara ek olarak oksidatif stres ve serbest radikal oluşumları miyosit hasarını artırmaktadır. Tüm bu etkilerin sonucunda kalbin sistolik fonksiyonlarında bozukluk ortaya çıkar. Pek çok vakada tablo subklinik düzeyde olmasına karşın uzun dönemde

konjestif kalp yetersizliği gelişebilmektedir ⁽²³⁾.

2.4.4. Perikardit

Bazı antineoplastik ilaçların perikardite neden olduğu tanımlanmıştır. Bunlar arasında docetaxel, cisplatin, 5-fluorourasil, bleomisin, sitarabin ve siklofosfamid sayılabilir ⁽²⁴⁻²⁷⁾. Kemoterapi alan hastalarda göğüs ağrısı, hipotansiyon, EKG değişikliği olması halinde perikardit gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

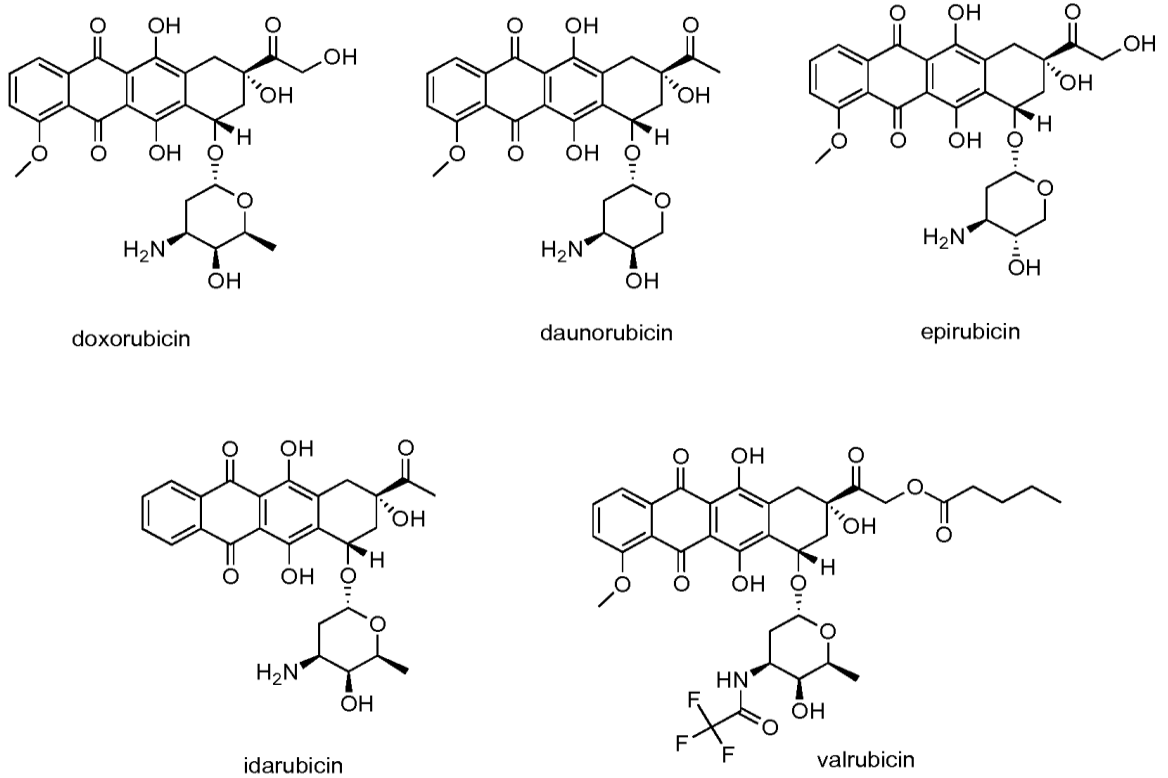
2.5. Meme Kanserinde Kullanılan Antineoplastik İlaçlarla İlişili Kardiyotoksisite

Meme kanserinin günümüzde yaygın olarak kullanılan sistemik kemoterapi rejimleri antrasiklin grubu antineoplastikleri ve cERBb2 (+) olan olgularda bir monoklonal antikör olan trastuzumabı içermektedir. Her iki ilacın kardiyotoksik etkileri bilinmekte olup bu bölümde bu etkiler ele alınmıştır.

2.5.1. Antrasiklinler

Antrasiklinler katı planar 4 halkalı yapı ve bunu tamamlayan D halkasında glikosidik grup ile A ve D halkalarında değişik yan grupları içeren antibiyotik özellikte antineoplastik ilaçlardır. Bu yapıları ile deoksiribonükleik asid (DNA) içine interşelasyon yaparak DNA sentez inhibisyonu sağlamaları temel anti-tümöral etkilerini oluşturur ⁽²⁸⁾. Bunun yanında diğer etkileri ise topoizomeraz 2 ve ribonükleik asid (RNA) polimeraz inhibisyonu, ve apoptozis indüksiyonudur ⁽²⁹⁾. Bu etkilerin net sonucu DNA, RNA ve protein sentezinin inhibe edilmesi ve hücre çoğalmasının sentez (S) fazında durdurulmasıdır. Günümüzde kullanılan antrasiklin türevleri daunorubisin, doksorubisin, epirubisin ve idarubisindir.

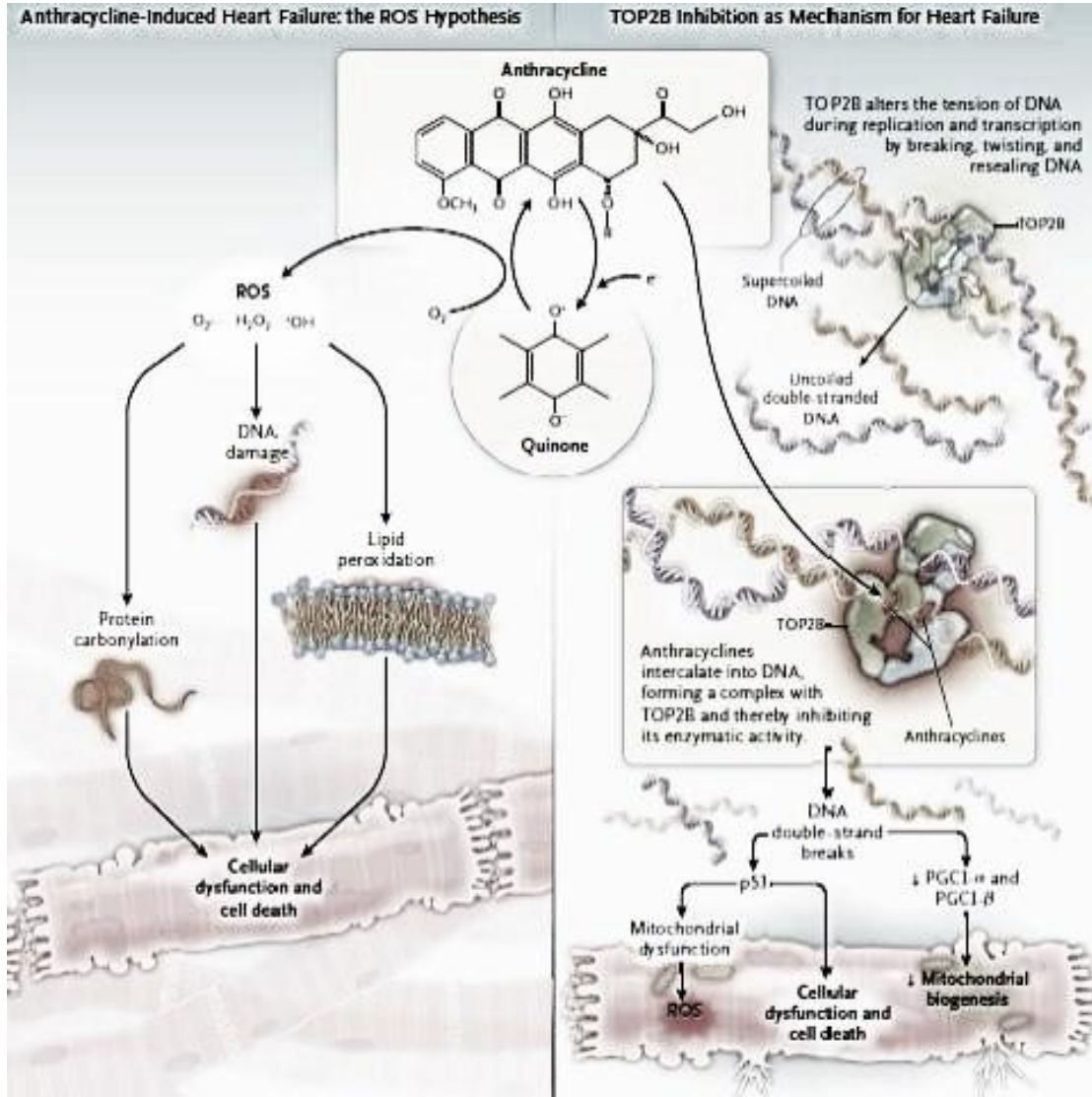
Antrasiklinler tüm dokularda var olan aldoredüktaz isimli enzim ile alkol ara ürününe dönüşürler ve ara ürün ana bileşik ile birlikte klinik etkileri oluşturur. Antrasiklin klierensi primer olarak karaciğerde non-enzimatik olarak sağlanır ⁽³⁰⁾.



Şekil 1. Antrasiklilerin yapısı

Antrasiklinler keşfedildiklerinden bu yana elli yılı aşkın süredir birçok kanser türünde tedavinin dayanak noktası olmuştur. Ne yazık ki doz bağımlı kardiyotoksisite kullanımlarını sınırlamaktadır ⁽³¹⁾. Antrasiklinlerin kardiyotoksisite yapıcı etkileri iyi bilinmekte olup bu konuyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kardiyotoksisite yapıcı etki çok net olarak anlaşılamamkla birlikte bu konuyla ilgili bazı bulgular da yok değildir. Antrasiklinlerin yapısında bulunan kinon demir (Fe^{++}) gibi metallerle etkileşerek oksidasyon/redüksiyon döngüsüne girip serbest radikaller oluşumuna yol açar ⁽²⁸⁾. Kalp dokusu diğer dokulara nazaran süperoksit dismutaz gibi serbest radikallere karşı koruyucu enzimlerden fakirdir, bu nedenle serbest radikallerin hasarlarına daha duyarlıdır ⁽³⁰⁾. Oluşan bu serbest radikaller ve oksidatif stres kardiyotoksisitenin temelini oluşturur. Ayrıca topoizomerez bağımlı DNA hasarı da bir diğer toksisite nedenidir. Ayrıca direk membran hasarı ve DNA alkilasyonu toksisiteye katkıda bulunur. Bunlar sonuç olarak miyokard dokusunda subselüler değişikliklere yol açarlar. Hücre içi kalsiyum (Ca^{++}), sodyum (Na^{+}) ve aminoasid transportları bozulur, mitokondri ve sarkoplazmik retikulum fonksiyonları etkilenir. Tüm bunların net sonucu

miyokardiyal hücre zedelenmesi olarak karşımıza çıkar. Histolojik düzeyde sitoplazmik vakuolizasyon, sarkoplazmik retikulum dilatasyonu ve miyosit kaybı görülür. Miyositlerdeki bu etkilenmenin doğal sonucu miyokard kalınlığının azalması ve kalbin kontraktıl fonksiyonlarının kaybıdır⁽³²⁾.



Şekil 2. Antrasiklinlerin kardiyotoksik etki mekanizması

Antrasiklinlere bağlı bu toksisiteyi kolaylaştıran bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi hastaya ait faktörler olup bunlar; kadın cinsiyet, yaş (15 yaş altı ve 65 yaş üstü), diabetes mellitus, beslenme bozukluğu, hipertansiyon ve diğer kalp hastalıklarının varlığı (özellikle düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile

birlikteyse), kalbi içine alan radyoterapi uygulanması olarak sayılabilir. İkinci olarak ilaca bağlı faktörler olup; 500-550 mg/m²'yi aşan toplam doz, yüksek tek doz bolus veya kısa süreli intavenöz infüzyonlar, günlük 50 mg/m² üzerindeki dozlar, siklofosfamid, mitomisin-C, mitramisin, etopozid, sisplatin (artmış miyokardiyal toksisite) veya yüksek doz metotreksat (hepatik metabolizmanın azalması) ile birlikte kullanım, daha önce antrasiklin uygulanmış olmasıdır.

Antrasiklinlerin indüklediği kardiyotoksisitenin kliniğe yansması birkaç şekilde olmaktadır. Bunlar akut, subakut ve geç başlangıçlı kardiyotoksisite olmak üzere üç başlık altında toplanabilir ^(33,34).

Akut kardiyotoksisite; ilacın uygulanması sırasında veya uygulama sonrası saatler içerisinde görülen klinik durumdur. Bu tabloda genellikle geçici aritmiler, miyokardit, perikardit, kontraktilite azalması gibi durumlarla karakterizedir ⁽³³⁾. Bu tabloya bazı EKG değişiklikleri de eşlik eder. Bunlar atriyal ve ventriküler ektoşik atımlar, ST segment değişiklikleri, T dalga düzleşmesi, QT intervalinde uzama ve QRS voltaj düşüklüğü olarak sayılabilir ⁽³⁴⁾.

Subakut kardiyotoksisite: Nadirdir ve seyri akut reaksiyonlara göre daha az belirgindir. Antrasiklinlerin son dozundan birkaç gün veya hafta sonrasında ortaya çıkar ve en sık bulgusu toksik miyokardit ve/veya perikardittir (perikardit-miyokardit sendromu) ⁽³⁵⁾.

Geç başlangıçlı kardiyotoksisite; kardiyak dokunun tekrarlayan antrasiklin dozları sonrasında oluşan klinik tablodur. Bu tablo tedavinin ilk bir yılında veya tedavinin tamamlanmasından yıllar sonra görülebilen durumdur. Bu tablo genellikle kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği ile prezente olur ⁽³³⁾. Kalp yetmezliğinin yanı sıra ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF), atriyoventriküler (AV) bloklar gibi semptomatik aritmiler de görülebilmektedir ⁽³³⁾. Antrasiklin tedavisine bağlı bu etkiler hastanın yaşına, tedavi ve takip süresine göre değişmekle birlikte % 0,4 ile 23 arasında görülmektedir (36). Antrasiklinlerin doz bağımlı kardiyotoksite oranı; 400 mg/m² dozunda % 5,1 iken bu oran 500 mg/m²'in üzerindeki dozlarda katlanarak artmaktadır ⁽³⁷⁾. Geç kardiyotoksisite primer kanserin reküransı ve ikincil malignitelerden sonra major morbidite ve mortalite nedenidir ⁽³⁴⁾. Doz sınırlayıcı stratejiler antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite insidansını azaltmaktadır. Meme kanserinin modern adjuvan kemoterapisinde kullanılan doksorubisin dozu 360 mg/m² iken % 2,1

olan insidans, 240 mg/m² dozunda % 1,6 olarak görülmektedir ⁽³⁸⁾. Sonuç olarak potansiyel kardiyotoksisite riski antrasiklin tedavilerinin yararlı yönlerini kısıtlamakta, hastaların gözetim gerekliliğini etkilemekte, sağlık harcamalarını artırmakta ve hastaların yaşam kalitelerini düşürmektedir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Antrasiklin Kardiyotoksisite Kriterleri

DSÖ Antrasiklin Kardiyotoksisite Kriterleri	0	1	2	3	4
Aritmi	Yok	Semptom yok ya da tedavi gerektirmiyor	Tekrarlayıcı olup tedavi gerektirmiyor	Tedavi gerektiriyor	Hipotansiyon VA Defibrilasyon yapılmış
Kardiyak Fonksiyon	Normal	Semptom yok başlangıç değere göre EF <%20 azalmış	Semptom yok başlangıç değere göre EF >%20 azalmış	Hafif KKY ya da tedavi ile KKY gerilememiş	Ağır KKY
Ekokardiyografi FK	>%30	%24-30	%20-24	%15-20	<%15

KKY: konjestif kalp yetmezliği VA: ventriküler aritmi

2.5.2. Trastuzumab

Her 2/neu (c-erbB-2) kromozom 17q21'de yer alan, 185 kD'luk, tirozin kinaz aktiviteli bir transmembran proteini kodlayan bir gendir. Her 2 proteini intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan ve tip 1 protein tirozin kinaz büyüme faktör reseptörleri içinde yer alan bir transmembran proteinidir ⁽³⁹⁾. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörleri (HER/erbB) normal hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol eden sinyal iletimi içinde yer alan dört hücre yüzey reseptörünün oluşturduğu bi gruptur. Büyüme faktörleri için çeşitli ligandlar olarak görev yaparlar, ama hiçbirisi HER2 reseptörü için özel değildir. HER reseptörleri monomer ve dimer, homo ya da heterodimerler ya da her ikisi olarak bulunmaktadır. HER1, HER3 veya HER4 reseptörlerine bağlanabilen ligandlar dimer ortağı olarak HER2'nin eşlik ettiği, hızlı dimerizasyonuna yol açarlar. Ayrıca, HER2 içeren heterodimerler diğer HER kombinasyonları kaynaklanan sinyallerden daha belirgin ve güçlü hücre içi sinyaller üretirler. Normal hücrelerde az sayıda HER2 molekülü hücre yüzeyinde mevcuttur, dolayısıyla az heterodimer oluşturulur ve büyüme sinyalleri nispeten zayıf ve kontrol edilebilirdir. HER2 aşırı eksprese edildiği zaman fazla HER2 heterodimerleri oluşturulur ve bu hücre sinyal iletimini artırır, sonuç olarak büyüme faktörlerinin

etkisiyle malign büyüme gelişmiş olur. Bu mekanizmalar HER2 aşırı ekspresyonunun meme kanserinde prognozu olumsuz etkilediğini açıklamaktadır. HER2 proteinin aşırı ekspresyonu, in situ duktal karsinomların önemli bir kısmında, invaziv meme karsinomlarının ise %10-30'unda saptanmaktadır. HER2'nin aşırı ekspresyonu, invaziv meme karsinomlarında kötü bir prognostik parametre olarak kabul edilmektedir ⁽⁴⁰⁾. Bunlara rağmen HER2'nin meme kanserine yüksek spesifite göstermesi onu tedavide umut vadeci bir hedef yapmaktadır. Bu noktadan hareketle geliştirilen trastuzumab, HER2 tirozin kinazına karşı geliştirilen ve hücre dışı kısmına bağlanan immunglobulin G yapısında monoklonal bir antikordur. Günümüzde meme kanserinin tedavisinde önemli bir yeri bulunmaktadır.

Trastuzumabın etki mekanizması birkaç şekilde olmaktadır: 1-HER-2/neu reseptörünün hücre içine alınıp yıkılmasıyla, hücre döngüsünün G1 fazında tutulmasını sağlayıp proliferasyonu azaltır.

2- Apoptozisi artırır. 3- vasküler endotelyal büyüme faktörünün ekspresyonunu azaltıp anjiogenezi baskılar. 4- Antikor bağımlı hücrel sitotoksiteyi uyararak naturel killer hücreler tarafından tümör hücrelerinin yok edilmesini sağlar 5- ras/raf/MEK/MAPK ve PI3K/AKT yollarını kısmi olarak inhibe ederek sinyal akışını durdurur ⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

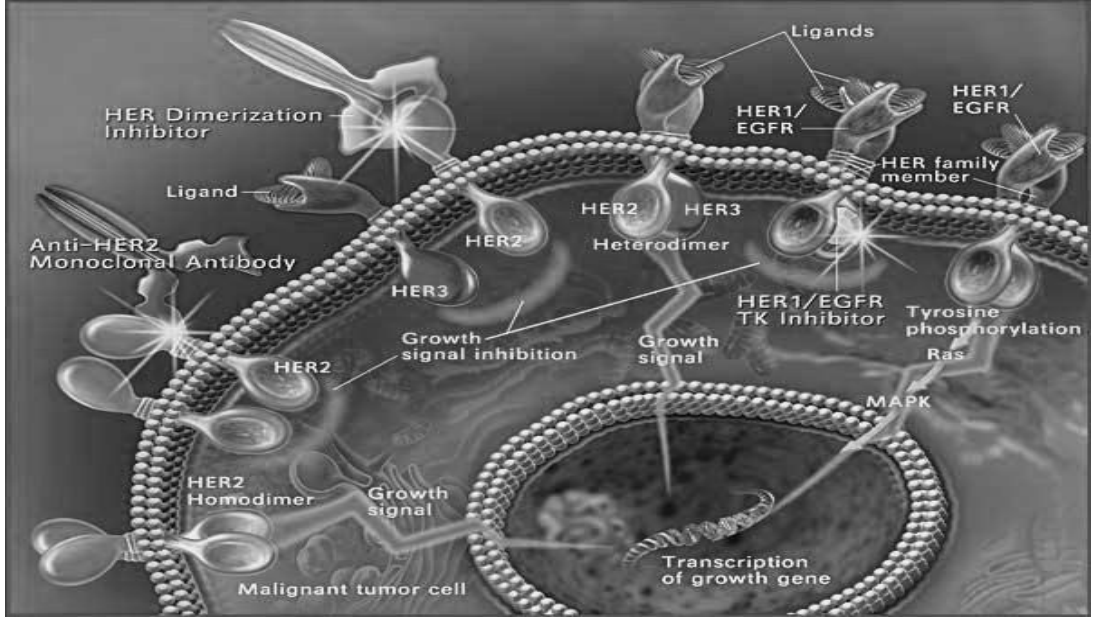
Metastatik hastalıkta adjuvan tedavide kemoterapötiklerle trastuzumabın birlikte kullanılmasıyla cevap oranları, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı artırır. Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapiye eklendiğinde rekürrensler % 50, mortalite % 30 azalır. Metastatik hastalıkta kemoterapiye trastuzumab eklendiğinde cevap oranı % 18-27 artar. Hastalıksız sağkalım 3-5 ay artar ve sağkalım 5-9 ay uzar ⁽⁴⁴⁾. Trastuzumab aynı zamanda rekürrensleri de azaltmaktadır ⁽⁴⁵⁾.

Trastuzumabın meme kanseri tedavisinde olumlu yönleri olmakla birlikte önemli bir kısım hastada progresyon görülmektedir. Bu durum ilaç direncine bağlanmakta olup, direnç ile ilgili bazı bulgular öne sürülmektedir. Bunlar; 1- Membran ilişkili glikoprotein (MUC4) tarafından maskelenen epitop aracılığı ile HER2'ye trastuzumab bağlanmasının önlenmesi, 2- HER'in downstream alternatif sinyal ileti yollarının up-regülasyonu. Örnek olarak, PTEN fonksiyon kaybı ya da PI3K ve/veya AKT'nin, PI3K/AKT aktivasyonuna yol açan mutasyonları 3- Alternatif büyüme faktör sinyal ileti yollarının up-regülasyonu ve spesifik olarak IGF-1R ve/veya c-Met reseptörünün aşırı ekspresyonudur ^(46,47).

Trastuzumab kullanımında en önemli sorunlardan biri kardiyak yan etkileridir. Trastuzumab kardiyotoksitesinin mekanizması henüz çok açık değildir. Trastuzumaba bağlı kardiyotoksiste antrasiklin toksisitesinden farklı olup, antrasiklinler gibi miyozit kaybına yol açmaz. Trastuzumabın indüklediği kardiyotoksiste doz bağımlı değildir; tüm hastalarda görülmez, vakaların çoğu da asemptomatik seyreder. Yapısal kardiyomiyosit değişikliği oluşturmadığı gibi çoğunlukla geri dönüşümlü ve tedavi edilebilirdir. Trastuzumab kardiyotoksitesi ilacın kesilmesi ile gerilemektedir. Ayrıca standart trastuzumab tedavisine devam edilirken, beta bloker, diüretik ve dijital glikozidlerle tedavi de kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağlar ⁽⁴⁸⁾.

Trastuzumab kardiyotoksitesinin altında yatan patofizyoloji; Neuregulin-1, bir EGF-benzeri büyüme faktörleri ailesinin bir üyesi olup, ErbB3 ve ErbB4 bağlanarak heterodimerizasyonu sağlar, ErbB 2 transfosforilasyonu yapar, ERK1/2 ve PI3K/AKT aktivasyonu yaparak kardiyoprotektif etki yaratır ⁽⁴⁹⁾. Trastuzumabın HER2'ye bağlanarak bu yolu inhibe etmesi kardiyotoksisteye yol açar ⁽⁵⁰⁾. Trastuzumab kardiyotoksitesi asemptomatik veya semptomatik olarak ortaya çıkabilmektedir. Asemptomatik olay kalp yetmezliği belirti ve bulgularının yokluğunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) anlamlı bir düşme ile karakterizedir. EF'deki bu düşüş % 10 civarında veya mutlak değer olarak EF % 50'nin altına inmektedir. Semptomatik olayda, dispne, ortopne, ödem gibi kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkmakta ve bunlara objektif fizik muayene bulguları eşlik etmektedir. Bu durumda EF'de anlamlı düşüşler gözlenir ⁽⁵¹⁾. Trastuzumab ilişkili kalp yetersizliği; monoterapide % 2,6-4,5; antrasiklin ile kombine edildiğinde % 27; paklitaksel ile kombinasyonunda % 13 olarak görülmektedir ^(52,53).

Trastuzumab ilişkili kalp yetmezliği için bilinen risk faktörleri, 1-tedavi öncesi bazal EF düşüklüğü, 2- hipertansiyon, 3- antrasiklin sonrası kardiyotoksiste gelişmiş olması, 4- ileri yaş ve 5- obezitedir ⁽⁵⁴⁾. Trastuzumab ilişkili kardiyotoksitenin asemptomatik ve semptomatik olaylarda kümülatif görülme oranları % 49 ve % 8,9 olarak bulunmuş olup, trastuzumab tedavisi almakta olan hastalarda devamlı kardiyak takip önerilmektedir ⁽⁵⁵⁾.



Şekil 3. Trastuzumab etki mekanizması

2.6. Kemoterapi Alan Hastalarda Kardiyak Yan Ekilerin Değerlendirilmesi

Kenoterapi alan hastalarda kardiyak yan etkilerin takibi ile ilgili her hastayı kapsayabilecek belirli bir algoritma içeren kılavuz bulunmamaktadır. Bunun nedeni kullanılan antineoplastik ilaçların çok çeşitli olması, toksisite risklerinin ve mekanizmalarının farklılıklar arzemesi, son olarak da hastalığın (kanser türü) ve hasta özelliklerinin değişken olmasıdır. Bu noktada hastaya özgü kişiselleştirilmiş bir takip yapılması uygun görülmektedir. Hastanın yaşı, hastalığın durumu, risk faktörleri, aldığı tedavinin içeriği ve dozları göz önünde bulundurularak bir yol çizilebilir.

Hastaların kardiyak fonksiyonları tedavi öncesi bazal olarak değerlendirilip, tedavi boyunca belli bir düzen içinde; ortalama 12 haftada bir EKO ile monitörüle edilebilir. Tedaviler tamamlandıktan sonra da belirli aralıklarla takiplere devam edilmesi kardiyak yönden faydalı olacaktır. Takipte, fizik muayenenin yanında EKG, EKO, kardiyak biyobelirteçler gibi non-invaziv testlerden kalp kateterizasyonu ve endomiyokardiyal biyopsi gibi invaziv testlerden oluşan geniş bir yelpaze vardır.

2.6.1. Elektrokardiyografi

EKG kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite takibinde başvurulacak non invaziv testlerden birisidir.

Ancak EKG de özellikle erken dönemde bir takım değişikler görülebilir, bunlar çoğunlukla aritmilerdir. QRS genişlemesi görülüyorsa bu genellikle kronik kardiyotoksisite ve kalp yetmezliğini destekler ⁽⁵⁶⁾. QT uzaması, supraventriküler ve ventriküler taşikardiler antrasiklin tedavisi alan hastalarda belirgin olarak daha sık görölmektedir ⁽⁵⁷⁾. Sonuç olarak EKG'nin kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite için sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür ⁽⁵⁶⁾. Ancak takipte birçok değişikliği gösterebilen ve kullanılması gereken bir testtir.

2.6.2. Ekokardiyografi

Antineoplastik tedavi alan hastaların kardiyotoksisite takibinde en sık kullanılan test ekokardiyografidir. Bu tetkik ile kalbin yapısı, boyutları, sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilir.

M-Mod Ekokardiyografi: Kalbin kasılmasıyla yayılan ses dalgalarının vertikal ekseninde kaydedilmesi M-mod ekokardiyografiyi oluşturur. Horizontal X-ekseni zamanı, vertikal Y-ekseni ise dokuların göğüs duvarına mesafesini ölçer. Kalbin ritmik hareketlerinin ekrana aktarıldığı bu yöntemle kalbin anatomik yapısı hakkında bilgi elde edilebilir. Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde ve sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde standart bir yöntemdir ⁽⁵⁸⁾.

İki Boyutlu Ekokardiyografi: Ses kaynağı, sesi genişleyen üçgen bir alana doğru yayar titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki dokulardan yansıyan dalgalar ekranda bir imaj oluşturur. En ve boy olarak iki boyut olduğundan iki boyutlu ekokardiyografi olarak isimlendirilir. Böylece kardiyak yapılar iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin teşhisinde, damar ve kapak çaplarının ölçülmesinde kullanılır ⁽⁵⁸⁾.

Doppler Ekokardiyografi: Kısa periyodlarla belirli hızda ses dalgaları gönderilerek kalpte kan akımı içindeki eritrositlere yönlendirilir; eritrositlerden yansıyan ses dalgaları eritrositlerin hareket yönü ve hızı hakkında bilgi verir. Eritrositler, ses kaynağına doğru geliyorsa, sesin eritrositlerden yansıyan ekosu giderek tizleşir ve dalga boyu küçölür, eko aletinde artan pozitif bir dalga oluşturur. Buna karşılık eritrositler uzaklaşıyorsa yansıyan ekonun dalga boyu giderek genişler ve negatif yönde görüntü veren bir imaj oluşturur. Kalp ve damar içindeki kan akımının transdusere yaklaşp uzaklaşmasına göre bu dalgalar renkli olarak görüntülenirler.

Akımın yönü ve velositesine göre mavi, kırmızı ve sarı-yeşil renk haritalanması oluşur.

Doku Doppler görüntüleme tekniği (DDG), konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir.

Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir ⁽⁵⁹⁾.

Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir. Bunlar;

1. Renkli doku Doppler Görüntüleme (RDDG): İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olarak iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır.

Doppler ekoda yapılan temel ölçümler:

A dalgası: atriyal sistol sırasındaki pik dolum hızı (cm/sn)

E dalgası: pik erken doluş hızı (cm/sn)

Deselerasyon zamanı (DT): pik erken giriş yolu hızından erken doluş periyodunun kesilmesine kadar geçen zaman aralığıdır (sn), ⁽⁵⁸⁾.

2. Pulsed wave doku Doppler (PWDD): Sample volüm miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir ⁽⁶⁰⁾.

Pulsed wave doku Doppler ile sistolde iki, diyastolde üç dalga ölçülür.

Sistolde ölçülenler:

1-İzovolümik kontraksiyon (IVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. 2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir

dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır. S' dalgası olarak kaydedilir ⁽⁶¹⁾.

Diyastolde ölçülenler:

1- İzovolümik relaksasyon (IVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir.

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga apikal incelemede negatiftir.

İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. E' dalgası olarak kaydedilir.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır. A' dalgası olarak kaydedilir ⁽⁶¹⁾.

EKO takibinde en sık kullanılan parametre EF olup, EF'de % 10 üzerindeki oransal azalma veya mutlak EF değerinin % 50'nin altına düşmesi kardiyotoksisite etkisi olarak değerlendirilmektedir ⁽⁶²⁾. Bu parametrenin takibi bazı sıkıntıları beraberinde getirmektedir.

Bunlar; incelemeyi yapan kişiye göre değişiklik göstermesi, kardiyotoksik tedavinin dışında farklı durumlardan etkilenebilmesi ve en önemlisi de anti-neoplastik ajanlara bağlı kardiyotoksisite gelişmiş olmasına rağmen kardiyomiyopatik değişim tam yerleşene kadar normal sınırlarda kalabilmesidir ⁽⁶³⁾. Bu aşamada ekokardiyografik olarak farklı ölçümlerle kardiyotoksisite takibi gündeme gelmiştir. EF'den sonra sık kullanılan diğer bir ölçüm ise fraksiyonel kısalmadır (FK). FK'nın % 30'un altına düşmesi kardiyotoksisite açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilir ⁽⁶⁴⁾. EF ve FK sistolik göstergeler olup nispeten geç bilgi veren parametrelerdir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar diyastolik disfonksiyonun kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunduğunu öngörmektedir. Diyastolik fonksiyon konsepti doppler EKO'da ölçülen dolum paternlerine göre değerlendirilmektedir ⁽⁶⁵⁾. Doku doppler EKO ile ölçülen velositeler ve bunların bazılarının oranlamaları ventriküllerin kontraktıl fonksiyonları ile ilişkili olup ventrikül dolum basıncı yükselmelerini ve kalp yetmezliği gelişimi ile ilişkilidirler ⁽⁶⁶⁾.

2.6.3. Kardiyak Biyo-Belirteçler

Son on yıl içinde kardiyak biyobelirteçlerin kullanımı erken kardiyotoksisteyi belirlemek amacıyla kullanılan bir yaklaşım olmuştur. Aynı zamanda kardiyotoksistenin değerlendirilmesi ve tedavi süresince kardiyak monitörizasyonda kullanılmaktadır. Bu yaklaşım kardiyotoksistenin erken teşhisi için de spesifik ve sensitif bir metod olarak görülmektedir. Bu yaklaşımın diğer avantajları ise, minimal invaziv olması, kolay tekrarlanabilir olması, hasta aydınlatılması gerekmemesi, ucuz olması ve gözlemciler arası değişkenlik içermemesidir. Bu konuyla ilgili elde olan kaynaklar kemoterapi süresince biyo-belirteç olarak direk miyokard bütünlüğünü yansıtan troponinlerin ve volum ekspansiyonu ve kalp duvar stresinin artmasıyla kalpten salınan natriüretik peptidlerin kullanılmasını önermektedir ⁽⁶⁷⁾.

Troponinler: Kardiyak troponinlerin (Tn); Tn-T, Tn-I ve Tn-C olmak üzere üç formu bulunmaktadır. Tn-C kardiyak spesifik değildir. cTn-T ve I diğer troponinlerden tamamen farklıdır, akut koroner sendromlarda kardiyak hasralanmaya karşı oldukça sensitif ve spesifiktirler. Kardiyak troponinlerin kullanım alanı genişletilmiş olup bunlar; sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, pulmoner embol, sepsis, stroke ve ilaç ilişkili kardiyotoksistedir. Aslında kardiyak troponinler kemoterapi ilişkili kardiyotoksisteyi de içeren tüm klinik durumlarda oluşan miyokardiyal injurinin teşhisinde altın standart tetkiktir ⁽⁶⁸⁾.

B tip Natriüretik Peptid: B-tipi natriüretik peptid (BNP), 32 amino asitten oluşan bir nörohormondur. BNP esas olarak ventriküllerde (büyük oranda sol ventrikülde) sentez edilir, orada depolanır ve oradan salgılanır. Daha az oranda ilk olarak tanımlandığı beyinde (bu nedenle önceleri “beyin-NP” terimi kullanılmıştır) ve atriyumlarda da sentezi söz konusudur. Önce 132 amino asit içeren prepro-BNP sentez edilir. Daha sonra prepro-BNP 108 amino asit içeren pro-BNP’ye dönüşür. Pro-BNP proteoliz ile aktif BNP’ye ve 76 amino asit içeren inaktif N-terminal pro-BNP’ye (NT-pro-BNP) ayrışır. BNP ve NT-pro-BNP ventriküllerin geriliminde artış ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısıyla miyositlerden ve muhtemelen bir miktar da direkt olarak perimiyokardiyal bölgedeki fibroblastlardan, koroner sinüsler aracılığıyla pulsatil olarak, dolaşıma salgılanır. BNP’nin yarı ömrü kısadır (yaklaşık 20 dakika); NPR aracılı endositoz ile dolaşımda nötral endopeptidaz ile ve muhtemelen pasif renal atılım ile metabolize olur. NT-pro-BNP’nin yarı ömrü ise daha uzundur (yaklaşık 90 dakika);

pasif renal atılım ve endotelial retikulum sistemi gibi yollarla yavaş ve pasif olarak metabolize olur. Gerek BNP ve gerekse NT- pro-BNP idrarda saptanabilir, ancak NT-pro-BNP'nin idrardaki düzeyleri daha yüksektir. BNP etkisini vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kalp, adrenal gland ve böbrekte bulunan NP reseptörlerine (NPR) bağlanarak gösterir. BNP'nin birçok işlevi vardır: natriüzezi uyarır, glomerüler filtrasyon hızını artırır ve periferik arter dilatasyonuna yol açarak kardiyak dolum basınçlarını azaltır. BNP ayrıca merkezi sinir sistemi yoluyla anjiyotensin 2, aldosteron ve arginin-vazopresin'in etkilerini antagonize eder.

Yakın zamanda natriüretik peptidler kalp yetmezliğinin tanı ve prognozunun tayininde kullanılmaya başlanmıştır ⁽⁶⁷⁾. Genel olarak BNP < 100 pg/ml veya NT-proBNP < 300 pg/ml ise genellikle KY dışlanmaktadır ⁽⁶⁹⁾. Birkaç çalışmada natriüretik peptidlerin kullanımının kemoterapi ilişkili kardiyotoksisteki rolü tanımlanmıştır. Suzuki ve arkadaşları hematolojik maligniteli hastaları takip etmişler ve persistan BNP yüksekliğinin kardiyotoksik ajanlara karşı düşük tolerans ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ⁽⁷⁰⁾.

High Sensitive C-Reactive Protein (hsCRP): Kalp yetersizliği olan hastalardaki inflamatuvar durum hsCRP gibi genel inflamasyon belirteçlerini hastaların değerlendirilmesinde çekici bir araç haline getirmektedir. Yetişkinlerde hsCRP gibi inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği kalp yetmezliği semptomlarının şiddetiyle pozitif korelasyon göstermektedir ⁽⁷¹⁾. Yapılan bir çalışmada hsCRP yüksekliğinin EF'deki düşüşleri % 92.9 oranında öngördüğü görülmüştür. Buradan hareketle düşük kardiyak riskli hastalarda kardiyotoksisteyi göstermek açısından umut vadeci bir biyo-belirteç olduğu sonucuna varılmıştır ⁽⁷²⁾.

2.7. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Klinik pratikte sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem EKO ile EF ve FK ölçümleridir. FK; Yüzde şeklinde (%) ifade edilmekte olup, sol ventrikül diyastolik çapının sistolik çaptan farkının, diyastolik çapa oranıdır.

$$FK = (SVDÇ - SVSÇ) / SVDÇ \times 100$$
 olarak formülize edilmiştir.

EF; Yüzde şeklinde (%) ifade edilmekte olup, diyastolik ve sistolik hacim farkının, diyastolik hacme oranıdır. Sol ventrikül eliptoid yapıda kabul edilerek sol

ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarından, sistolik ve diyastolik hacim bulunarak aşağıdaki formülden hesaplanır.

$$SVEF = (\text{Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volümü} - \text{Sol Ventrikül Sistol Sonu Volümü}) / \text{Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volümü} \times 100$$
 olarak ifade edilir.

Bu verilerin hesaplanması için sol ventrikül çapları yalnızca bir kesitten ölçüldüğünden, ayrıca EF için boşluk hacminin hesaplanması geometrik ölçümlerle yapıldığından, bölgesel duvar hareket bozukluğunda ölçümün sistolik fonksiyonu değerlendirmede hatalı olması muhtemeldir. Ancak yine de bu indeksler sol ventrikül sistolik fonksiyonunu global olarak değerlendirmede güvenilir sonuçlar vermektedir.

2.8. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

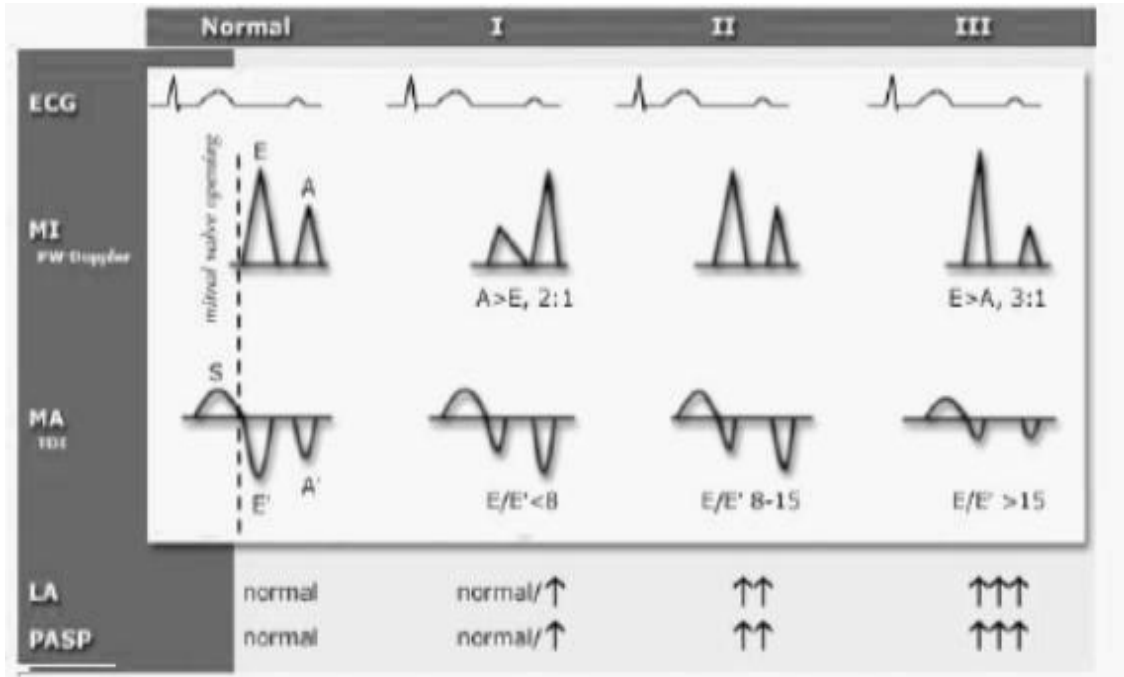
Sol kalp yetersizliğinin bir sebebi ve kardiyovasküler olaylayların güçlü bir öngördürücüsü olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu iyi bilinmektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu 40 yaş üzeri erişkinlerin % 25'inden fazlasında görülmekte olup, kalp yetersizliği vakalarının da % 50'sinden fazlasının birincil sebebidir. Doppler tekniklerinin diyastolik fonksiyonları değerlendirmede 25 yılı aşkın bir süredir kullanımı diyastolik disfonksiyonu anlamamıza katkı sağlamaktadır ⁽⁵⁸⁾. Bugün artık, diyastolik disfonksiyonun sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce başladığı, bu sebeple diyastolik disfonksiyonun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar ⁽⁷³⁾. Normal diyastolik fonksiyon yaşa bakılmaksızın fizyolojik basınçlarla sol ventrikülün tam ve etkili doluşunu ifade eder ⁽⁵⁸⁾. Diyastolik fonksiyonu belirleyen bazı etkenler vardır, bunlar relaksasyon, pasif kompliyans, atriyumların kasılması, koronerlerin erektil etkisi, vizko-elastik özellikler, ventriküler etkileşim ve perikardın sınırlayıcı etkisidir ^(58,73). Normal diyastolik periyod dört bölümden oluşur. İlk olarak izo-volumetrik gevşeme olur, bunu hızlı doluş safhası izler, sonrasında diyastolik akımın kısa bir süre kesildiği diyastazis ve son olarak da atriyal kontraksiyonun olduğu yavaş doluş safhası gerçekleşir. Doku Doppler EKO' da ölçülen verilerin normal değerleri şu şekilde olmalıdır; 1- E/A < 1 olmalı 2- E' ≥ 8 cm/sn olmalı 3- E' > A' olmalı 4- E/E' < 8 olmalı, IVRT < 100 ve deselrasyon zamanı < 220 ms olmalıdır ⁽⁷⁴⁾. Bu değerler diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda birtakım değişimlere uğrar.

Diyastolik disfonksiyon 4 evrede değerlendirilir.

1. gecikmiş relaksasyon: bu evrede sol ventrikül gevşeme oranı azalmış olmasına rağmen komplians ve dolum basınçları normal sınırlardadır. Doku doppler ölçümlerinde; $E/A < 1$, $DT > 220$ ms, $IVRT > 100$ ms ve $E' < 8$ cm/s olarak görülür ⁽⁷⁴⁾.

2. Yalancı normalleşme: bu evre adından da anlaşılacağı üzere tanısı zor bir tablodur. Doppler dolum indeksleri normal paterne benzemektedir. Relaksasyonun gecikmesine sol ventrikül dolum basıncı ve sol atriyum basıncının yükselmesi eşlik eder. Relaksasyon bozuk olduğu için $E' < 8$ cm/sn' dir, $E'/A' < 1$ ve $E/E' = 8-15$ arasındır ^(74,75).

3. ve 4. restriktif doluş-geri dönüşümlü, restriktif doluş geri dönüşümsüz evreler: bu dönemde diyastolik fonksiyon ileri derecede bozulmuş olup, restriktif dolum olarak isimlendirilir. Miyokardın sertliği artmış, kompliyansı azalmıştır. Erken dolum fazında sol ventrikül basıncı hızlı yükselir, kısa zamanda sol atriyum basıncıyla eşitlenir, deselerasyon zamanı kısalmıştır, sol ventrikül diyastol sonu basıncı yüksektir. A dalgası küçülür, E dalgasının hızı yükselir. $IVRT < 60$ msn, $DT < 150$ msn, $E' < 8$ cm/sn, $E/E' > 15$ ve $E'/A' < 1$ dir ^(74,75).



Şekil 4. Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde ekokardiyografik parametreler 1) bozulmuş relaksasyon 2) Orta diyastolik disfonksiyon/pseudonormalizasyon 3) Restriktif sol ventrikül doluş ECG: elektrokardiyografi, MI: mitral inflow (pulse wave doppler) LA: sol atriyum MA: mitral annuler velosite (doku doppler) PASP: pulmoner arter sistolik basıncı

2.9. Meme Kanserinde Kemoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite Yönetimi

Son yıllarda kanser tedavisindeki ilerleme vakaların birçoğunu tedavi edilebilir ve iyileştirilebilir kılmıştır. Bu ilerlemenin önemli bir olumsuz etkisi ise bazı terapötik ajanların kardiyotoksik etkilerinden kaynaklanan, sağ kalan hasta grubundaki artmış kardiyovasküler hastalık riskidir ⁽⁷⁶⁾. Kemoterapi ilişkili major kardiyak komplikasyonlar; ritm bozuklukları, perikardit, kardiyak iskemisi ve kardiyomiyopatidir.

Meme kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastaların tedavi boyunca kardiyolojik takiplerinin yapılması kardiyak fonksiyon bozukluklarının erken tanısı için gereklidir. Bu durum onkolog ve kardiyologların işbirliğini özellikle tedavisinde antrasiklin ve trastuzumab kullanılan meme kanseri hasta grubu için önemli bir sorun teşkil etmektedir ⁽⁷⁷⁾. Meme kanserinde tedavi ilişkili kardiyotoksisite iki grupta tanımlanmaktadır. Tip 1 toksisite; antrasiklin ve benzeri antineoplastiklere, radyoterapiye bağlı gelişen, kardiyak miyositlerde doza bağımlı, geri dönüşsüz hasar olarak tanımlanır ⁽⁷⁸⁾.

Tip 2 toksisite; trastuzumab ilişkili, hastadan hastaya değişen şiddette ve tedavinin kesilmesiyle genellikle geri dönüşlü, doz bağımlı olmayan hasarı tanımlamaktadır ⁽⁷⁹⁾.

Yakın zamanda kemoterapi ilişkili kardiyak disfonksiyonun tanısını koyabilmek için bazı kriterler belirlenmiştir. Bunlar:

- 1- EF’de azalma ile karakterize kardiyomiyopati
- 2- Kalp yetmezliği semptomlarının bulunması
- 3- Kalp yetmezliği belirtilerine S3 gallop ve/veya taşikardinin eşlik etmesi
- 4- EF’de en az % 5 oranında azalmayla mutlak değerin % 55’in altına inmesi ve bu durumda kalp yetmezliği belirti veya bulgularının eşlik etmesi ya da kalp yetmezliği belirti veya bulguları eşlik etmeksizin EF’de en az % 10 oranında bir düşüşle mutlak değerinin % 55’in altına inmesi.

Bu 4 kriterden herhangi birisinin varlığı kemoterapi ilişkili kardiyotoksisitenin teşhisinin konfirme edilmesini gerektirmektedir ⁽⁸⁰⁾. Bu aşamada kemoterapi ilişkili kardiyotoksisitenin tanısal işlemleri kullanılır. EKG, EKO ile sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, kardiyak biyo-belirteçler en sık başvuru tanısal araçlardır. Bunların dışında kardiyak manyetik rezonans (MR), kardiyak sintigrafi ve endo-miyokardiyal biyopsi de kullanılan diğer yöntemlerdir. Biyopsi, tip 1

kardiyotoksisite tanısında altın standart olmasına rağmen invaziv bir işlem olması nedeniyle sık kullanılan bir yöntem değildir ⁽⁷⁷⁾.

Antrasiklin tedavisi alacak hastaların yönetimi:

Antrasiklin tedavisi alacak hastalar tedavi başlangıcında ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile değerlendirilip bazal kardiyovasküler riskleri belirlenmelidir. EKG ve EKO ile desteklenen değerlendirmeler tedavi sürecinde yol gösterici olur. Tedavi öncesi EF > % 50 ise kümülatif doz 250 mg/m² olduğunda tekrar değerlendirilir. Bu aşamadan sonra kardiyotoksisite açısından risk faktörleri yoksa kümülatif doz 450 mg/m² olduğunda, risk faktörleri varsa kümülatif doz 400 mg/m² olduğunda yapılır. Kümülatif doz 400-450 mg/m² üzerine çıktığında her kemoterapi siklusundan önce değerlendirme önerilir. Bu takipler sırasında EF'de %10 ve üzeri düşüş olursa veya EF % 50' nin altına düşerse tedavi kesilip kardiyotoksisite belirlenmelidir.

Tedavi öncesi değerlendirmede EF < % 50 ise kümülatif doza bakılmaksızın her siklus öncesi değerlendirme yapılır. Yine EF' de %10 ve üzeri düşüş olursa veya EF % 30' un altına düşerse tedavi kesilip kardiyotoksisite konfirme edilmelidir ⁽⁸¹⁾. Eğer tedavi sırasında herhangi bir sorun görülmemişse tedavi bitiminden 6 ve 12 ay sonra değerlendirme önerilir ⁽⁸¹⁾. Sonrasında yıllık takipler yeterli olacaktır.

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitenin prognozunun iyi olmaması bu tablo ile ilgili önleyici bir takım yöntemleri gündeme getirmiştir. Bunlardan ilki şelatör olan dexrazoxandır. Bu ilacın değerlendirildiği bir meta-analizde (8 çalışmada toplam 1500 hasta), dexrazoxanın kemoterapi ilişkili klinik kalp yetmezliği insidansını % 80 oranında azalttığı görülmüştür ⁽⁸²⁾. Ne yazık ki dexrazoxanın bu etkisinin yanında primer kanser tedavisine bağlı anti-tümör etkiliği azaltması olumsuz bir yönüdür ⁽⁸³⁾. Bu nedenle ilaç klinik uygulamada Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yalnızca metastatik meme kanseri olup daha önce 300 mg/m² antrasiklin almış ve bunun üzerine yeniden antrasiklin verilecek hastalarda onaylanmıştır ⁽⁸⁴⁾.

Önleyici yaklaşımların ikincisi geleneksel 3 haftalık uygulama yerine daha düşük dozlarla haftalık olarak verilmesidir. Bu yaklaşımın daha az kardiyotoksik olduğu belirtilmektedir ⁽⁸⁵⁾. Önleyici yaklaşımların üçüncüsü antrasiklin uygulamasının bolus dozlardan ziyade en az 48 saatlik infüzyon şeklinde verilmesidir. Bu tedavi şeklinde anti-tümör aktivite baskılanmadan pik antrasiklin plazma seviyesi azaltılarak

kardiyotoksisitenin azaldığı gösterilmiştir ⁽⁸⁶⁾.

Önleyici yaklaşımlardan dördüncüsü ise antrasiklinlerin liposomal formunun kullanılmasıdır.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ilacın liposomal formunun daha az kardiyotoksisiteye neden olduğu ve klinik kullanıma girebileceği ileri sürülmüştür ⁽⁸⁷⁾. Son olarak bispiperazinedione kullanımının antrasiklin ilişkili kardiyotoksisiteyi önlediğini gösteren bulgular mevcuttur ⁽⁸⁸⁾. Tüm bu önleyici yaklaşımlar henüz rutin klinik uygulamaya girmemiş olsalar da umut vadetmektedirler.

Trastuzumab alan hastaların yönetimi:

Antrasiklinlerde olduğu gibi trastuzumab alacak hastalar da tedavi başlangıcında benzer şekilde değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi EF > % 50 ise hastalar 12 haftalık aralıklarla değerlendirilir. EF değerleri stabil seyrediyorsa takip aynı şekilde devam ettirilir. Tedavi öncesi EF < % 50 ise kar-zarar değerlendirilmesi yapıp trastuzumab kullanılacaksa 6 haftada bir değerlendirme yapılır.

Takiplerde; klinik kalp yetmezliği yokluğunda, EF < % 40 veya EF’de % 10 oranında azalma varsa trastuzumab kesilir. Aynı şekilde aşık klinik kalp yetmezliği görülüyorsa trastuzumab kesilir ve bu aşamadan sonra kalp yetmezliği tedavisi uygulanır. Hastalar 4 haftalık periyodlarla değerlendirilip EF değerinde düzelme görülürse yine kar-zarar değerlendirmesine göre trastuzumab yeniden başlanabilir ⁽⁸⁹⁾.

Kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite ve buna bağlı kalp yetmezliği tedavisi:

Akut kardiyotoksisite genellikle ritm bozukluğu, kardiyak dolum basıncı artışı, miyokardit, perikardit gibi tablolar ile kendini gösterir ve çoğunlukla hayatı tehdit etmez ve bir hafta içinde kendiliğinden iyileşir.

Antrasiklin kullanımına bağlı subakut ve kronik toksisitede (tip 1 toksisite) gelişen kalp yetmezliği durumunda önerilen tedaviler standart kalp yetmezliği rehberleri ile aynıdır ^(77,90,91).

Antrasiklinlere bağlı gelişen kalp yetmezliğinde birinci tercih anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleridir, ACE inhibitörlerinin kardiyak fonksiyonlar üzerine dikkate değer bir etkiyle uzun süre kalıcı bir iyileşme sağladığı görülmüştür ⁽⁹¹⁾.

Tip 1 toksisiteye bağlı kalp yetmezliğinde ikinci tercih beta reseptör

antagonistleridir. Carvedilol ile yapılan bir çalışmanın EF değerlerinde anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir ⁽⁹²⁾.

Diğer kullanılması önerilen ilaç grubu ise anjiotensin reseptör blokerleridir (ARB). Yapılan bir çalışmada telmisartanın kemoterapiye bağlı miyokardiyal bozulmayı geri döndürebildiği sonucuna varılmıştır ⁽⁹³⁾.

Trastuzumab kullanımına bağlı toksisitede (tip 2 toksisite) kalp yetmezliği tedavisinin gerekliliği açık değildir. Çünkü bu konuda yapılan çalışmalarda yalnızca ilacın kesilmesi sonucunda kardiyak fonksiyonlarda düzelme görülmektedir ⁽⁹⁴⁾. Bununla birlikte HER2 inhibisyonunun bu reseptörü aşırı eksprese eden meme kanserli hastaların tedavisinde hayati öneme sahiptir. Bu nedenle, ilacın kesilmesi endişe verici bir durum oluşturmaktadır. Konuya bu açıdan yaklaşılacak olursa kardiyotoksisite gelişen hastalarda trastuzumab kesilmeden standart kalp yetmezliği tedavisinin başlanması ve ikisinin beraber sürdürülmesinin, yalnızca ilacın kesilmesiyle sağlanan düzelmeye benzer şekilde kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağladığı belirtilmektedir ⁽⁹⁵⁾. Tip 2 kardiyotoksisite tanısı konulduğunda ilaca ara verildiği dönemde kardiyolog ve onkolog tarafından hastanın kardiyak ve onkolojik prognozları değerlendirilmeli ve ilacın kesilmesinin riskleri iyice tartışılmalıdır. İzlenecek yol buna göre şekillendirilmelidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında izlenen ve ilk defa meme kanseri tanısı almış ve antineoplastik kemoterapi almamış 43 hasta aydınlatılmış onamları alınarak dahil edildi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Hastaların yaşı, östrojen ve progesteron reseptörü, HER2 reseptörü ve hastalık evresi değerlendirildi. Tedavi öncesi eşlik eden hastalıklar yönünden sorgulandı.

Çalışmada dışlama kriterleri olarak;

- 1- Bilinen iskemik kalp hastalığı varlığı
- 2- Bilinen kalp yetersizliği
- 3- Kalp kapak hastalığı olması
- 4- Daha önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olması
- 5- Kontrolsüz hipertansiyon
- 6- Yüksek riskli aritmi olması olarak belirlendi.

Hastaların tamamı 4 kür Adriamisin+Siklofosfamid (AC), kemoterapisi aldı. Hastaların 20 tanesi AC kemoterapisine ek olarak Traztuzumab tedavisi aldı. Hastalar tedavi öncesi, birinci kür AC tedavisi sonrası, dördüncü kür AC sonrası ve Traztuzumab alanlar tedavilerinin 6. ayında, trazituzumab almayanlar AC tedavilerinin bitiminin altıncı ayında olmak üzere toplam 4 kez değerlendirildi. Her değerlendirme aşamasında hastalara EKO, dopler EKO ve doku dopler EKO yapıldı. Ayrıca yine her değerlendirmede tedavi uygulamasından 2 saat sonra kardiyak biyo-belirteçler için kan örneği alındı.

3.2. Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalardan transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Transtorasik Ekokardiyografik (TTE) incelemeler Vivid s5® kardiyovasküler ultrason sistemi (3S 1.5-3.6 MHz prob Transtorasik GE Medikal Sistem, Buckinghamshire, UK) kullanılarak uygulandı. TTE hastalara 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübit pozisyonu verilerek yapıldı. Hastalara standart pozisyonlarda ekokardiyografi uygulandı. Aort ve sol atrium çapları, interventriküler septum,

posteriyor duvar kalınlıkları, sol ventrikülün sistol sonu ve diyastol sonu çapları parasternal uzun aks kullanılarak hesaplandı. Mitral ve triküspit kan akım velosite hesaplamaları apikal dört boşluk penceresinden ve aynı zamanda sol ventrikülün lateral septal duvar ve triküspit anülüsün doku doppler incelemeleri apikal dört boşluk kullanılarak yapıldı.

3.3. Kardiyak Biyobelirteçler

Tüm hastalardan high sensitif Tn-T (hsTn-T), hsCRP ve pro-BNP değerlendirilmek üzere daha önce belirtilen değerlendirme dönemlerinde kan örneği alındı. Tüm hastalardan rutin biyokimyasal testler ve tam kan sayımı yapıldı. Kan örnekleri alındıktan sonra 30 dk içinde santrifüj edildi ve plazmaları ayrılarak -70 °C’de saklandı ve toplu olarak çalışıldı. Plazma hsTn-T ve pro-BNP ölçümleri elektrokemilüminesans immünoassey (electrochemiluminescence immuno-assay, (ECLIA) yöntemiyle Roche Cobas e411 cihazı kullanılarak çalışıldı. Plazma hsCRP ölçümleri nefelometrik yöntemle Beckman Coulter İMMAGE cihazı kullanılarak çalışıldı.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 (statistical package for social science) paket programı kullanılarak yapıldı. Grup verileri “ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SD)” ile belirtildi.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında “Paired T-Test”, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Gruplar arasındaki özelliklerin karşılaştırmasında fark olup olmadığı ve taşıdıkları özelliklerin fark oluşturup oluşturmadığı Ki- kare testi kullanılarak belirlendi. Tedavi sonrasında kardiyotoksisiteyi öngören değerlerin bağımsız etkilerinin gösterilmesi için logistik regresyon analizi yapıldı. Serum pro-BNP ve hsTn-T değerlerinin kardiyotoksisiteyi öngörmeye tanısal özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Farklı sınır değerler için sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya toplam 43 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 27 ile 76 arasında değişmekte olup, ortalaması 52,72 idi. Hastaların 26' sı (%61,5) postmenopozal dönemde, geriye kalan 17 hasta (%39,5) premenopozal dönemdedi. Hastaların 8' inde (%18,6) diabetes mellitus (DM) ve 8' inde (%18,6) hipertansiyon (HT) vardı. Hastaların 35'inde (%81,4) östrojen reseptörü (ER), 31'inde (%72,1) progesteron reseptörü (PR), 20'sinde (%46,5) HER2 geni pozitif olarak saptandı. Hastaların 23'ü (%53,5) AC kemoterapisi alırken, 20' si (%46,5) AC kemoterapisine ek olarak trastuzumab aldı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik		Sayı (n:43)	Yüzde (%)
Yaş	Ortalama	52,72 (27-76)	100
DM	Var	8	18,6
	Yok	35	81,4
HT	Var	8	18,6
	Yok	35	81,4
ER	Pozitif	35	81,4
	Negatif	8	18,6
PR	Pozitif	31	72,1
	Negatif	12	27,9
HER2	Pozitif	20	46,5
	Negatif	23	53,5
KT Rejimi	AC	23	53,5
	AC+Trastuzumab	20	46,5
Menopoz durumu	Premenopozal	17	39,5
	Postmenopozal	26	61,5

4.2. Kardiyak Biyo-Belirteçler ve Ekokardiyografik Bulgular

Hastaların tedavi öncesi EF değeri ortalaması 65,07 iken tedavi sonrası 6. aydaki ortalama değeri 63,26 olup p değeri 0,016 olarak hesaplanmış ve EF'deki bu değişim

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların E/A mitral değeri ortalamasında tedavi öncesine göre tedavinin 6. Ayında 1,56 dan 1,07 ye belirgin olarak düşmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastaların E/E' mitral değeri ortalaması tedavi öncesinde 7,36 iken bu değer tedavi sonrasında 8,41 olarak hesaplanmıştır, p değeri 0,028 görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların E' mitral lateral anulus ve E' mitral septum değerlerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca E'/A' mitral septum değerlerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HsCRP, hsTn-T ve pro-BNP yi içeren biyo-belirteçlerin tamamında tedaviyi izleyen dönemlerde ve tedavi sonrasında tedavi öncesine göre ortalama olarak sayısal artış gözlenmiştir. Ancak sadece hsTn-T düzeylerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların kardiyak biyo-belirteçlerinin ve ekokardiyografik bulgularının değerlendirilmesini içeren bulgular Tablo 3,4 ve 5'te sunulmuştur.

Tablo 3. Ekokardiyografik Veriler

EKO Parametresi	Tedavi Öncesi	1. Kür Sonrası	4. Kür Sonrası	Tedavinin 6. Ayı
EF	65,07 (60-72)	65,12 (58-77)	64,88 (60-73)	63,26 (50-70)
E/A mitral	1,56 (0,4-15)	1,03 (0,4-1,6)	1,05 (0,6-2,3)	1,07 (0,4-2,4)
E/E' mitral	7,36 (4,6-11,6)	7,63 (4,3-11,7)	7,75 (3,8-15,0)	8,41 (3,8-23,3)

Tablo 4. Biyo-Belirteçler

Biyo-Belirteç	Tedavi Öncesi	1. Kür Sonrası	4. Kür Sonrası	Tedavinin 6. Ayı
hsCRP	0,72 (0,02-4,7)	0,89 (0,02-7,9)	0,70 (0,02-3,3)	1,05 (0,02-11,9)
hsTn-T	6,9 (3,0-16,07)	12,6 (3,0-125,5)	13,4 (4,8-47,1)	17,8 (6,3-71,4)
pro-BNP	93,9 (10,2-443,3)	94,4 (5,7-446,0)	247,6 (5,6-6168,0)	489,4 (9,5-9273,0)

Tablo 5. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ekokardiyografik Ölçümler ve Biyo-Belirteçler

Veri	Değişken	Tedavi öncesi	Tedavinin 6. Ayı	p Değeri
EKO	EF	65,07	63,26	0,016
	E/A mitral	1,56	1,07	0,189
	E/E' mitral	7,36	8,41	0,028
	E mitral	0,84	0,82	0,620
	A mitral	0,77	0,82	0,269
	E' mitral lateral	0,13	0,11	0,005
	E' mitral septum	0,10	0,09	0,025
	E' triküspit	0,13	0,12	0,246
	E'/A' mitral septum	1,12	0,99	0,034
	E'/A' mitral lateral	1,36	1,22	0,126
Biyo-belirteç	hsTn-T	6,92	17,85	0,016
	pro-BNP	93,96	489,42	0,127
	hsCRP	0,73	1,05	0,387

4.3. Kardiyotoksisite Gelişen Hastalar ile Kardiyotoksisite Gelişmeyen Hastalar Arasındaki Değerlendirme

Çalışmanın sonunda 43 hastanın 8' inde kardiyotoksisite görülmüştür. Kardiyotoksisite: EF değerinin % 50'nin altına düşmesi, bazal değerden en az % 5 azalma göstermesi, kalp yetmezliği belirti ve bulgularının (dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, pulmoner ödem, boyun venöz dolgunluğu, alt ekstremitte ödemi veya asit gelişimi) görülmesi ve pro-BNP değerinin >200 pg/ml olması olarak tanımlandı. Pro-BNP değerinin >200 pg/ml olması New York Kalp Cemiyeti (NYHA) tarafından akut kardiyak olaylarla ve mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiş olup aynı zamanda NYHA evre 2 (semptomatik kalp yetmezliği başlangıcı) deki ortanca proBNP değeri olarak 235 pg/ml (137-391) belirlenmiştir. Özetle kardiyotoksisite NYHA önerileri ve DSÖ'nün kardiyotoksisite kriterleri gözönünde bulundurularak belirlenmiştir. Kardiyotoksisite gelişen 8 hastanın tamamında tedavi sonrası pro-BNP değeri > 200 pg/ml olup, yine bu hastaların EF değerlerinde belirgin düşüş gözlenmiştir. Hastaların 3'ünde belirgin konjestif kalp yetmezliği bulguları gelişmiştir. Kardiyotoksisite gelişen 8 hastanın bazal ve tedavi sonrası EF ve pro-BNP değerlerinin içeren veriler Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Kardiyotoksisite Gelişen Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası EF ve Pro-BNP Değerleri

HASTA	EF1 (%)	EF4 (%)	pro-BNP1 (pg/ml)	pro-BNP4 (pg/ml)
1	65	55	62,9	888,5
2	70	62	423,3	446,0
3	60	50	344,5	9273,0
4	65	60	91,4	360,8
5	68	50	229,8	6731,0
6	65	60	70,8	265,2
7	70	65	84,9	252,9
8	65	60	24,6	241,8

Açıklama; 1: tedavi öncesi 4: tedavinin 6. ayı

Hastalar kardiyotoksisite gelişen 8 hasta 1. grup; gelişmeyen 35 hasta 2. grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hasta grupları kardiyotoksisite gelişimine etki edecek faktörler açısından karşılaştırıldı. Kardiyotoksisite gelişen hasta grubunda 3 hastada (% 37,5) DM ve yine hastada (% 37,5) HT vardı ve bunların p değeri 0,128 olup kardiyotoksisiteye etkileri istatistiksel olarak anlamsızdı. Benzer şekilde hastaların aldıkları KT rejimlerinin kardiyotoksisiteye etki bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu özellikler tablo 7’ de verilmiştir.

Tablo 7. Kardiyotoksisite Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Demografik Verileri

		Grup 1	Grup 2	p Değeri
Hasta Sayısı (n, %)		8 (18,6)	35 (81,4)	
DM (n, %)		3 (37,5)	5 (14,3)	0,128
HT (n, %)		3 (37,5)	5 (14,3)	0,128
ER (n, %)		8 (100)	27 (77,1)	0,134
PR (n, %)		1 (12,5)	24 (77,4)	0,282
HER2 (n, %)		6 (75)	32 (84,2)	0,191
KT rejimi	AC (n, %)	4 (50)	19 (54,3)	0,826
	AC+trastuzumab (n, %)	4 (50)	16 (45,79)	0,826

Her iki grup arasındaki EF değişimleri incelendiğinde kardiyotoksisite gelişen grubun tedavi öncesi başlangıç EF ortalaması 64,75 iken bu değer tedavi bitiminde 58,75'e düşmüş olup; kardiyotoksisite gelişmeyen grupta başlangıç EF değeri 65,14 iken tedavi sonrasında 64,29 olmuştur. Her iki grubun tedavi bitimindeki EF değerleri arasındaki karşılaştırmada p değeri 0,004 olup; kardiyotoksisite gelişen grubun EF değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu bulgular Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Gruplar Arası EF Değerlerinin Karşılaştırması

EF değeri	Grup1	Grup2	p Değeri
EF1	64,75± 2,71	65,14± 2,55	0,963
EF2	63,88± 1,48	65,40± 4,0	0,140
EF3	64,38± 2,06	65,00± 3,07	0,679
EF4	58,75± 5,41	64,29± 3,55	0,004

Açıklama; 1: tedavi öncesi 2: birinci kür AC sonrası 3: dördüncü kür AC sonrası 4: tedavinin 6.ayı

Her iki grup arasındaki biyobelirteçlerinden tedavi öncesinden tedavi sonrasına kadar olan incelemesinde hsTn-T1, hsTn-T2, pro-BNP2, pro-BNP3 ve pro-BNP4 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HsTn-T1 ortalaması 1.grupta 9,8 ng/L, 2. grupta 6,26 ng/L olup pdeğeri 0,022'dir. HsTn-T2 ortalaması 1.grupta 28,72 ng/L, 2. grupta 9,0ng/L olup p değeri 0,013'dür. Pro-BNP2 ortalaması 1.grupta 211.8 ng/ml, 2.grupta 67,61 ng/ml olup p değeri 0,020'dir. pro-BNP3 ortalaması 1.grupta 1047,6 ng/ml, 2.grupta 64,8 ng/ml olup p değeri 0,000'dir. Pro-BNP4 ortalaması 1.grupta 2304,9 ng/ml, 2.grupta 74,4 ng/ml olup p değeri 0,000'dir.

Bulguları içeren bilgiler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Kardiyotoksosite Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Biyo-Belirteçlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kıyaslaması

Değişken	Grup1	Grup2	p Değeri
hsCRP1	0,66± 0,66	0,74± 1,17	0,748
hsTn-T1	9,8± 3,69	6,26± 3,01	0,022
pro-BNP1	169,03± 153,32	78,80± 61,24	0,109
hsCRP2	0,82± 0,49	0,90± 1,52	0,317
hsTn-T2	28,72± 39,75	9,00± 4,51	0,013
pro-BNP2	211,80± 168,48	67,61± 61,27	0,020
hsCRP3	0,73± 0,46	0,70± 0,81	0,364
hsTn-T3	14,63± 6,08	13,22± 9,57	0,302
pro-BNP3	1047,61± 2080,52	64,81± 49,60	0,000
hsCRP4	2,29± 3,94	0,76± 1,27	0,093
hsTn-T4	17,57± 6,73	17,91± 14,73	0,274
pro-BNP4	2304,91± 3587,59	74,45± 54,23	0,000

Açıklama; 1: tedavi öncesi 2: birinci kür AC sonrası 3: dördüncü kür AC sonrası 4: tedavinin 6. ayı

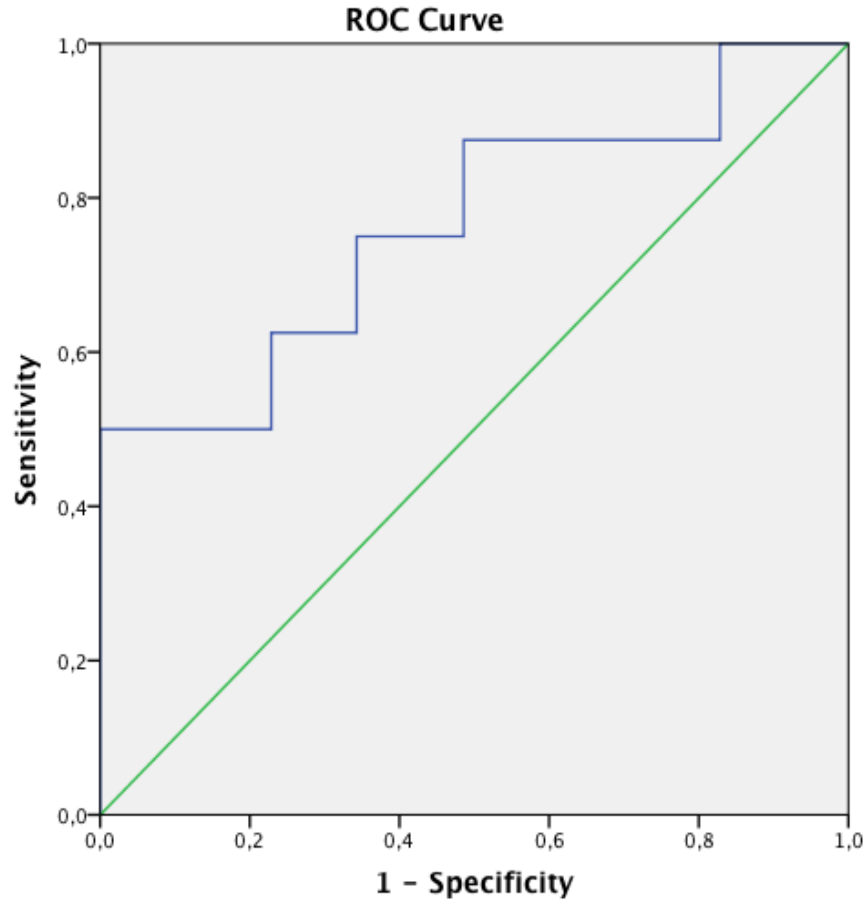
Hastalardaki 6. ay sonrasında pro-BNP değerinin 200 ng/mL üzerinde olmasını öngören değerlerin bağımsız etkilerinin gösterilmesi için logistik regresyon analizi yapıldı. Altıncı ay sonrasındaki pro-BNP değerinin 200 ng/mL üzerinde olması bağımlı değişken; DM, HT, yaş, hsTn-T2 ve pro-BNP2 parametrelerinin bağımsız değişken olarak alındığı modelde (Hoshmer -Lemeshow uyumluluk p=0.784), hsTn-T2 (OR: 1,154 [0,974-1,366 % 95 CI]) ve pro-BNP2 (OR=1,009 [1,001-1,018; % 95 CI]) değerleri, diğer faktörlerden bağımsız olarak 6. ay sonrası pro- BNP > 200 ng/mL değerleri ile ilişkili bulunmuştur.

Hastaların hsTn-T2 ve pro-BNP2 değerlerinin 6. ay sonrasındaki pro-BNP değerlerinin >200 ng/mL üzerine çıkmasını öngören kesim değerlerinin araştırılması için ROC eğri analizi yapıldı. Aşağıda şekil 5 ve 6’da görüldüğü üzere, hsTn-T2 düzeyinin 12,85 ve üzerinde olduğu değerlerde, 6. ay pro-BNP yüksekliğini % 62,5 hassasiyet ve % 85,7 özgüllük ile tespit edebildiği görülmüştür. Hatta, hsTn-T2 değerinin 18,65 ve üzerinde olduğu durumlarda, özgüllüğün % 97,1 olduğu bulunmuştur.

Hastaların pro-BNP2 düzeyinin 85.9 ve üzerinde olduğu değerlerde 6. ay pro-BNP2 yüksekliğini % 62.5 hassasiyet ve % 77.1 özgüllük ile tespit edebildiği

bulunmuştur. Pro-BNP2 düzeyinin 229,1 ve üzerinde olduğu durumlarda özgülüğün % 97,1 e çıktığı bulunmuştur.

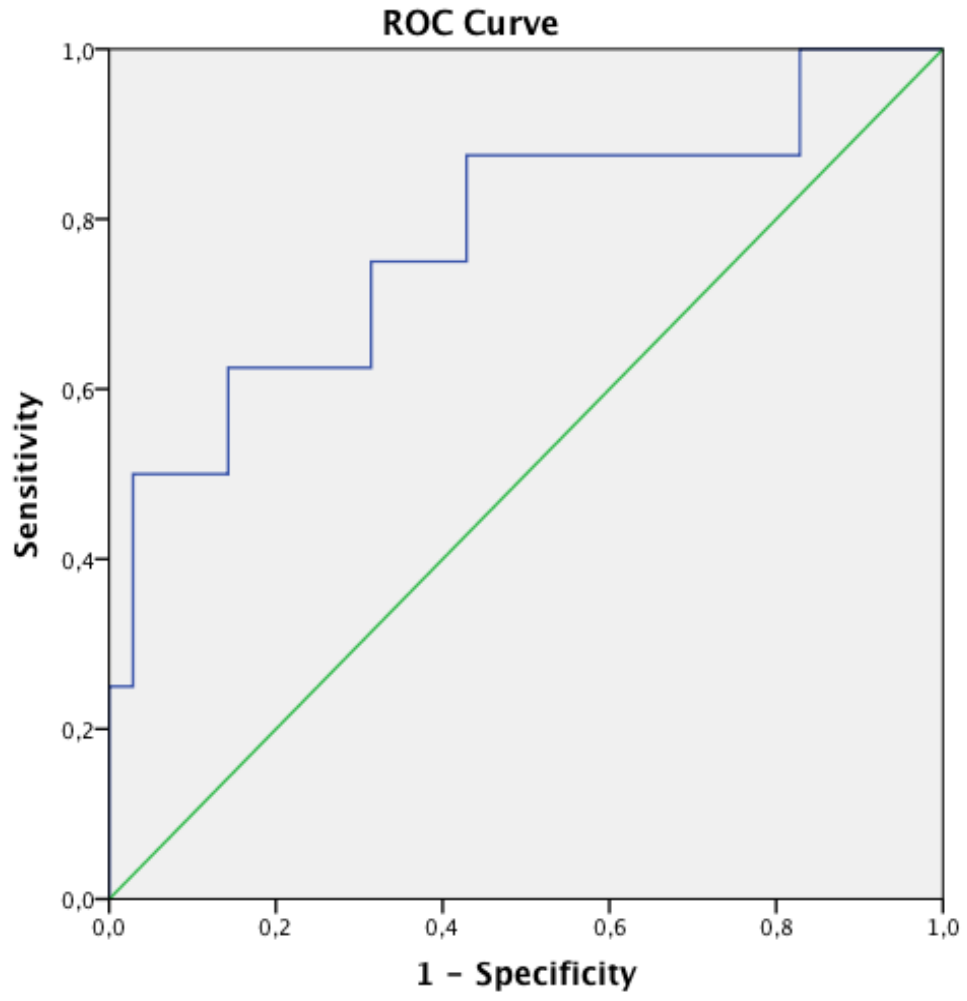
Pro-BNP 2 ve hs Tn-T 2' ye ait kardiyotoksisite gelişimini belirlemedeki rollerini özetleyen ROC curve şekilleri ve çeşitli eşik değerlerine göre duyarlılık ve seçicilik oranlarını gösteren tablolar aşağıda verilmiştir.



Şekil 5. pro-BNP2 nin kardiyotoksisiteyi göstermedeki etkisi

Tablo 10. Çeşitli Pro-BNP Eşik Değerlerine Göre Duyarlılık ve Seçicilik Oranları

Pro-BNP2 Değeri (ng/ml)	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
43,1	87,5	51,4
74,2	75	65
85,9	62,5	77,1
229,7	50	97,1



Şekil 6. hsTn-T2 nin kardiyotoksisiteyi göstermedeki etkisi

Tablo 11. hsTn-T Farklı Eşik Değerlerine Göre Duyarlılık ve Seçicilik Oranları

hsTn-T2 Değeri (ng/lt)	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
8,57	87,5	57,1
10,8	75	68,6
12,84	62,5	85,7
18,65	50	97,1

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda % 23 oranı ile en sık görülen kanser türüdür. Kadınlarda kansere bağlı mortalitede % 14 ile önemli bir oranı oluşturmaktadır ⁽⁷⁾. Günümüzde sistemik tedavi kararı verilen meme kanserli hastaların tedavisinde antrasiklin içeren kemoterapi kombinasyonları ve moleküler özelliklere uygun olarak geliştirilen trastuzumab HER2 (+) meme kanserli olgularda çok yaygın olarak kullanılmaktadır ⁽¹⁾. Kullanılan bu tedavilerin ne yazık ki kullanımlarını sınırlayan önemli yan etkileri görülmektedir ⁽⁵⁾. Antrasiklinlerin ve trastuzumab'ın kardiyak yan etkileri kemoterapi sürecini etkileyen önemli bir sorundur ⁽⁶⁾. Tüm bunlar göz önüne alındığında meme kanseri tedavisinde antrasiklin ve trastuzumab ilişkili kardiyotoksisite uzun dönemde çok ciddi bir problem teşkil etmektedir. Antrasiklin kardiyotoksisitesinde önemli risk faktörleri kümülatif doz, yaş (çocuklar ve yaşlılar daha yatkındır), radyoterapi, konkomitant kemoterapi (özellikle trastuzumab) ve eşlik eden hastalıklardır (DM, HT, koroner arter hastalığı). Bu nedenle özellikle risk gruplarından başlamak üzere antrasiklin ve trastuzumab alan hastaların kardiyotoksisite gelişimi açısından yakın takibi önemlidir.

Kardiyotoksisite üç gruba ayrıldığında akut ve subakut kardiyotoksisite kemoterapi başlangıcından haftalar içinde, kronik (geç) kardiyotoksisite ise tedavi bitiminden bir yıl ve sonrasında gelişen toksisite olarak tanımlanır ^(33,34). Günümüzde kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için çoğunlukla ekokardiyografik yöntem kullanılmakta ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları izlenmektedir. Oysa ki sol ventrikül fonksiyonları erken dönemde bozulmadığı için subakut kardiyotoksisitenin tespiti mümkün olmamaktadır. Sol ventrikül fonksiyonları etkilendiğinde ve EF düşüşü gerçekleştiğinde kardiyotoksisite kritik düzeye ulaşmış demektir. Bu aşamadan sonra klinik gidiş ve prognoz kötüleşmektedir. Bu nedenle kardiyotoksisiteyi erken dönemde, akut ve subakut dönemde tespit edebilmek ilerde gelişebilecek kardiyak olayları azaltmak ve hastalarda elde edilen sağkalımı devam ettirebilmek açısından çok önemlidir.

Bu nedenle tedavi planlama aşamasından başlamak üzere; tedavi sürecinde ve bitiminde kardiyak olayları önlemek için kardiyotoksisite takibi çok kıymet kazanmaktadır ve mutlaka uygun materyal ve metodlar kullanılarak etkili bir şekilde

yapılmalıdır ⁽⁹⁶⁾. Akut ve subakut kardiyotoksistide görülen kardiyak bulgular; ileti bozuklukları, ventriküler diyastolik disfonksiyon, plazma BNP yükselmesi olarak özetlenebilir. Özellikle akut/subakut ve/veya subklinik kardiyotoksistinin erken göstergeleri diyastolik fonksiyonlarda gelişen bozulmalardır ⁽¹⁵⁾. Bu nedenlerle kardiyotoksisteyi subklinik dönemde teşhis etmek için EKG, EKO, doppler EKO, doku doppler EKO kullanılması sistolik ve özellikle diyastolik fonksiyonların tanımlanması için uygun görülmektedir. EKO ölçümlerinde diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi ve buna ek olarak doku doppler EKO ile miyokard hareket hızlarının ölçülmesi global bir kardiyak bozukluk gelişmeden erken ve lokalize anormallikleri saptamada daha duyarlı görülmektedir ⁽¹⁵⁾. Diyastolik fonksiyon bozukluğunda kalp yetersizliği belirtilerinin gelişmesi, miyokard relaksasyonunun bozulması ve/veya artmış duvar sertliğinin sol ventrikül diyastolik doluşuna direnci artırarak sol atriyal basıncı ve pulmoner arter basıncını yükseltmesiyle gerçekleşmektedir. Yapılan bir çalışmada 2671 hasta 5.2 yıl takip edilmiş, diyastolik disfonksiyonu gösteren Doppler bulgularının kalp yetersizliğini öngördüğü ve maksimum E hızının kalp yetersizliği kliniğinin belirgin hale gelmesini öngördüğü gözlenmiştir ⁽⁹⁷⁾. Ayrıca BNP, karyak troponinler gibi kardiyak biyo-belirteçlerin kullanımı da kardiyotoksistinin gelişimini öngörmeye kullanılabilecek biyokimyasal araçlardır. Kardiyak troponinler ve BNP yükselmeleri geç toksisteyi öngörmeye oldukça başarılı testlerdir ⁽⁹⁸⁾. Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamızda antrasiklin ve trastuzumab alan meme kanserli hastalarda kardiyotoksisteyi erken dönemde tespit edebilmeyi hedefledik. Bu amaçla hastalarda erken kardiyotoksisteyi tespiti için diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluklarını tarama amaçlı EKO, doppler EKO, doku doppler EKO'yu kullandık. Ayrıca kardiyak toksisteyi göstermek için serum kardiyak biyo-belirteçlerinden troponinleri, hsCRP'yi ve pro-BNP'yi kullandık. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların tedavi öncesi bazal, tedavi sürecinde ve tedavi bitiminde sistolik ve diyastolik ekokardiyografik ölçümlerini kaydedildi; kardiyak biyo-belirteçler çalışıldı. EF kalp hastalığını preklinik dönemde saptamada çok sensitif olmayan bir parametredir, çalışmaya dahil edilen hastaların bazal değerlere göre tedavi sonrasındaki 6. ayda bakılan EF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş (65,07'ye karşı 63,26; p:0,016) görülmüştür.

Son zamanlarda doppler EKO ölçümlerindeki değişimler erken kardiyotoksisteyi belirlemede değerli görülmektedir. Bu konuyla ilgili Morandi ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz siklofosfamid alan meme kanserli hastalarda E/A oranında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir ⁽⁹⁹⁾. Bir diğer çalışmada ise Marchandise ve arkadaşları E dalgasında ve E/A oranında azalma olduğunu tespit ederek hastaların sistolik fonksiyonları henüz normalken diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu ortaya koymuşlardır ⁽¹⁰⁰⁾. Bizim çalışmamızda literatürdeki bulgularla paralel olarak transmitral E dalgasında hızında azalma, A dalga hızında artış ve E/A oranında azalma görüldü. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişimlerdi.

Doku doppler EKO ölçümleriyle ilgili değişimler subklinik kardiyotoksisteyi göstermek açısından önemli bir araçtır. Sol ventrikül gevşemesinin göstergesi olan E' hızında görülen azalma diyastolik fonksiyonun bozukluğunun erken bulgularındandır ⁽¹⁰¹⁾. Öte yandan E'/A' oranının sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile birlikte progresif olarak azaldığı araştırmalar sonucunda görülmüştür ⁽¹⁰²⁾. Doppler EKO ve doku doppler EKO'nun kombine edilerek ölçülen E/E' oranındaki artış sol ventrikül dolum basıncında yükselmeyle koreledir ve diyastolik disfonksiyonun göstergesidir ⁽¹⁰³⁾.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tedaviden önceki bazal değerlendirmelere göre tedavi sonrası 6.aydaki değerlendirmeler karşılaştırıldığında; mitral lateral anulus E' hızında anlamlı (0,13' karşı 0,11; p değeri: 0,005) azalma, mitral septum E' hızında anlamlı (0,10' a karşı 0,09; p değeri: 0,025) azalmalar tespit edildi. E'/A' oranında mitral septumda anlamlı (1,12 'ye karşı 0,99; p değeri:0,034) azalma görüldü. mitral lateral anulus E'/A' oranında belirgin azalma (1,36'ya karşı 1,22; p değeri: 0,126) görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yine literatüre uygun olarak E/E' oranında anlamlı (7,36'ya karşı 8,41; p değeri: 0,028) yükselme görüldü.

Son yıllarda kardiyak biyo-belirteçlerin takibi kemoterapi ilişkili kardiyotoksiste izlem ve teşhisinde kullanılan oldukça sensitif ve spesifik bir metod olmuştur. Kardiyak biyo-belirteçlerin diğer avantajları ise non-invaziv, tekrarlanabilir, ucuz olması ve gözlemci değişkenliği içermemesidir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hsCRP, hsTn-T ve pro-BNP takibi yapılmıştır.

Natriüretik peptidler kalp yetmezliğinin tanı ve prognozunun tayininde kullanılmaktadır ⁽⁶³⁾. Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antrasiklin içeren kemoterapi alan hasta grubunda persistan BNP yüksekliği sol ventrikül disfonksiyonu

ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁷⁰⁾. Nousiainen ve arkadaşları idarubicin alan hastaları incelediklerinde BNP yüksekliği ile EF düşüşü arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir ⁽¹⁰⁴⁾. Benzer şekilde Hayakawa ve arkadaşları BNP yüksekliği ile sistolik disfonksiyon arasında bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir ⁽¹⁰⁵⁾.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların takibinde ortalama pro-BNP düzeyleri tedavi öncesine göre (93,96 ng/ml) progresif olarak artmış ve tedavi sonrası 6. aydaki düzeyi 489,42 ng/ml olarak görülmüştür. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmayıp p değeri 0,127 olarak bulunmuştur.

Bunun nedeni hasta sayısının kısıtlı olması olabilir. Kardiyotoksisite gelişen hasta grubu ile gelişmeyen hasta grubu karşılaştırıldığında tedavi öncesi BNP düzeyleri arasında (pro-BNP1; grup1 de 169,03'e karşı grup 2'de 78,8 olup p değeri: 0,109) arasında anlamlı fark yoktu. Ancak bu noktadan sonra kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında 1. kür ve 4. kür AC sonrası ve tedavinin 6.ayındaki pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu. Özellikle pro-BNP2 düzeyi grup 1'de 211,8 ng/ml'ye karşı grup 2'de 67,61 ng/ml olup p değeri 0,020 bulundu. Özetle pro-BNP düzeylerinde tüm hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da progresif artış görülmüş, Kardiyotoksisite gelişen grupta pro-BNP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve 1. kür kemoterpi sonrası pro-BNP2'deki yükselmesinin kardiyotoksisiteyi öngördüğü bulunmuştur. Kardiyak troponinler kemoterapi ilişkili kardiyotoksisiteyi de içeren tüm klinik durumlarda oluşan miyokardiyal hasarın teşhisinde altın standart tetkiktir ⁽⁶⁴⁾. Özellikle antrasiklin içeren anitneoplastik ilaçlarla ilişkili kardiyotoksisite takibi kardiyak troponinlerin önemli bir kullanım endikasyonunu oluşturmaktadır ⁽¹⁰⁶⁾. Lipshultz ve arkadaşları lenfoblastik lösemi nedeniyle antrasiklin tedavisi alan hastaların % 30' unda Tn-T yüksekliği gözlemiş ve bu yükselmenin antrasiklin dozuyla pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir; ayrıca bu yükselmelerin morbidite ve mortaliteyi öngördüğünü göstermişlerdir ⁽¹⁰⁷⁾. Aynı hasta grubu 5 yıl boyunca takip edildiğinde tedavi sürecinde en az bir kez Tn-T yüksekliği olan hastaların EKO takiplerinde anlamlı kardiyak anormallikler bulunmuştur ⁽¹⁰⁸⁾.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hsTn-T düzeylerinde tedavi öncesine göre progresif bir artış görülmüştür. Tüm hastalar ele alındığında tedavi öncesi hsTn-T1 ortalaması 6,92 ng/L iken progresif olarak artarak tedavinin 6. ayında hsTn-T4

ortalaması 17,85 ng/L olarak bulunmuştur; bu artış istatistiksel olarak (p değeri 0,016) anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda kardiyotoksisite gelişen grupla gelişmeyen grup karşılaştırıldığında tedavi öncesi hsTn-T1 düzeyleri 9,80 ng/L ye karşı 6,26 ng/L olup p değeri 0,022 olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde 1.kür tedavi sonrası hsTn-T düzeyleri kardiyotoksisite gelişen grupla gelişmeyen grup arasında karşılaştırıldığında 28,72 ng/L'ye karşı 9,00 ng/L olup p değeri 0,013 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda 1. kür tedavi sonrası hsTn-T2 düzeylerinin kardiyotoksisiteyi öngördüğü gösterilmiştir.

Yetişkinlerde hsCRP gibi inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği kalp yetmezliği semptomlarının şiddetiyle pozitif korelasyon göstermektedir ⁽⁶⁷⁾. Yapılan bir çalışmada hsCRP yüksekliğinin EF'deki düşüşleri % 92.9 oranında öngördüğü görülmüştür ⁽⁶⁸⁾. Bir diğer çalışmada Onitilo AA ve arkadaşları trastuzumab alan meme kanserli hastalarda hsCRP değerlerinin tedavi sürecinde 3 mg/L ve üzerine çıkmasının sol ventrikül disfonksiyonunun gelişmesini öngördüğünü göstermişlerdir ⁽¹⁰⁹⁾. Çalışmamızda tüm hasta gruplarına bakıldığında hsCRP düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış görüldü. Kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında hsCRP düzeylerinde anlamlı fark görülmedi.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında izlenen ve meme kanseri tanısı almış ve henüz antineoplastik kemoterapi almamış 43 hasta dahil edildi.

Hastaların kardiyak fonksiyonları konvansiyonel EKO, doppler ve doku doppler EKO yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca hastaların hsCRP, hsTn-T ve pro-BNP düzeyleri ölçülmüştür.

Sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1- Hastaların diyastolik fonksiyon göstergesi olan E/E' değerinde artış, mitral E' değerlerinde azalma, E'/A' mitral değerlerinde azalma saptanmıştır.

2- Hastaların sistolik fonksiyon göstergesi olan EF değerinde azalma görülmüştür.

3- Hastaların hsTn-T değerlerinde artış gözlenmiştir.

4- Hastaların 1. kür tedavisinden sonra hsTn-T ve pro-BNP düzeylerinin yükselmesinin kardiyotoksikite gelişimini öngördüğü gösterilmiştir.

6.1. Öneriler

Kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunun erken teşhisi, kardiyak olayların ve kalp yetmezliğinin önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Onkologlar ve kardiyologlar kemoterapi ilişkili kardiyotoksisiteyi azaltmada işbirliği içinde hareket etmelidirler. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlardan hareketle kemoterapi alan hastalarda kardiyak yan etkilerin tanısında dikkat edilmesi gereken konular ve öneriler aşağıda sıralanmıştır.

- Ekokardiyografik takipleri konvansiyonel EKO ve sistolik fonksiyon takibiyle sınırlı kalmamalı, beraberinde doppler ve doku doppler EKO ile diyastolik fonksiyonlar da sık aralıklarla izlenmelidir.

- Kardiyotoksik etkisi bilinen antrasiklin ve trastuzumab gibi tedavileri alan hastalar güvenli doz aralığında tedavi alsalar bile takip çok yakından yapılarak gerekirse tedavi modifikasyonları yapılmalıdır.

- Literatürde kesin veriler olmamakla birlikte çalışmamızda tüm hasta grubunda hsTn-T progresif olarak anlamlı artış göstermiş ve buna ek olarak 1. kür tedaviden sonra

belirin şekilde artması kardiyotoksisite gelişimini predikte etmiştir. Bu noktada hsTn-T'nin antrasiklin ilişkili kardiyotoksisiteyi saptamada etkin bir biyo-belirteç olabileceği sonucuna varıldı.

- Çalışmaya dahil edilen hastaların 1.kür tedaviden sonra pro-BNP değerlerinde yükselme saptanması da yine kardiyotoksisite gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Persistan pro-BNP yüksekliği de kardiyak fonksiyonların etkileneceğini gösteren iyi bir biyokimyasal belirteç olarak değerlendirilmiştir.

- Çalışmada hastaların izlemi sırasında hsCRP ile ilgili anlamlı değişim olmadığı gibi, kardiyotoksisiteyle ilişkili de olmadığı görülmüştür.

- Çalışmamızın sonucunda kardiyotoksisite takibinde konvansiyonel EKO ya ek olarak doku doppler EKO ve hsTn-T ve pro-BNP gibi biyo-belirteçlerin kullanılabileceği düşünülmektedir. Özellikle tedavi başlangıcında hsTn-T ve pro-BNP düzeylerinde anlamlı yükselme kardiyotoksisite gelişiminin öngördürücüsü olduğunun belirlenmesi kıymetli bir bulgudur. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması kesin bir takım yargılara varılması açısından gerekli görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. İliçin, G. Biberoğlu, K. Süleymanlar, G. Ünal, S. *İç Hastalıkları*, 2. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi. Ankara. S: 1845
2. Ades, F. Zardavas, D. Pinto, AC. Criscitiello, C. *Philippe Aftimos and Evandro de Azambuja, Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer*, 2014-08-01Z, Volume 23, Issue 4, Pages 317-328,
3. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Sep-Oct; 53(2):105-13.
4. Aggarwal, S. Kamboj, J. Arora, R. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013; 7(2):87-98.
5. Douglas B. Sawyer, M.D., Ph.D. Anthracyclines and Heart Failure, *N Engl J Med* 2013;
6. Hossain A, Chen A, Ivy P, Lenihan DJ, Klatman J, TaddePeters W, et al. The importance of clinical grading of heart failure and other cardiac toxicities during chemotherapy: updating the common terminology criteria for clinical trial reporting. *Heart Fail Clin*, 2011. 7(3): p. 373-84.
7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr; 61(2):69-90.
8. Harrison's principles of internal medicine S: 563
9. Fisher B. *Malignancies of the Breast*. In: Cameron RB (eds), *Practical Oncology*. Appleton& Lange, Connecticut 1994, pp:417-434.
10. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html>
11. Özmen V. Breast Cancer in the world and Turkey. *The Journal of Breast Health* 2008; 4:7-12.
12. William O. Ntim, W. Gregory Hundley *Imaging Surveillance for Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Journal of the American College of Cardiology*, Volume 55, Issue 2, 12 January 2010, Pages 171-172
13. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*, 2007; 25(25): p. 3991-4008.
14. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 2011; 61(6): p.409-18.
15. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, et al. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26:1099-1108.
16. Mann DL, Krone RJ. *Cardiac Disease in Cancer Patients: An Overview Progress in Cardiovascular Diseases* 53 2010; 80-87.
17. Hong RA, Iimura T, Sumida KN, Eager RM. Cardio-Oncology/Onco-Cardiology. *Clin. Cardiol*. 2010; 33, 12, 733-737.
18. Guglin, M. Aljayeh, M. Saiyad, S. Rias A, Anne B. Curtis *Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia*, 3 October 2009; 1579-1586 First published online:

19. **Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, Tucker E, Bonow RO, Ognibene FP, et al.** Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol.* **1989**; 7:7-20.
20. **Collins C, Weiden PL.** Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rep.* **1987 Jul-Aug**; 71(7-8):733-6.
21. **Yano S, Shimada K.** Vasospastic angina after chemotherapy by with carboplatin and etoposide in a patient with lung cancer. *Jpn Circ J.* **1996**; 60:185–188.
22. **Subar M, Muggia FM.** Apparent myocardial ischemia associated with vinblastine administration. *Cancer Treat Rep.* **1986**; 70: 690–691.
23. **İliçin, G. Biberoğlu, K. Süleymanlar, G. Ünal, S. İç Hastalıkları, 2. Baskı.** Ankara Güneş Kitabevi. Ankara. S: 1897
24. **İnanç M, Akpek M, Inanç MT, Kaya MG.** Acute pericarditis during 5-fluorouracil, docetaxel and cisplatin therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* **2012 Oct**; 40(6):532-5.
25. **Durkin WJ, Pugh RP, Solomon J, Rosen P, Pajak TF, Bateman JR.** Treatment of advanced lymphomas with bleomycin (NSC-125066). *Oncology.* **1976**; 33: 140– 145.
26. **Reykdal S, Sham R, Kouides P.** Cytarabine-induced pericarditis: a case report and review of the literature of the cardio-pulmonary complications of cytarabine therapy. *Leuk Res.* **1995**; 19:141–144.
27. **Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J.** Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med.* **1981**; 141:758–763.
28. **Doroshov J.H.** *Anthracyclines and Anthracenediones*, “Chapter 17. Cancer Chemotherapy and Biotherapy”, 2nd ed., edited by Bruce A., Chabner and Dan L. Longo. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia **1996**
29. **Muller I, Niethammer D, Bruchelt G.** Anthraccline-derived chemotherapeutics in apoptosis and free radical cytotoxicity. *J Mol Med.* **1998**; 1(2):491-494
30. **Crivellari D1, Lombardi D, Spazzapan S, Veronesi A, Toffoli G.** New oral drugs in older patients: a review of idarubicin in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* **2004 Feb**; 49(2):153-63.
31. **Elvira C van Dalen, Huib N Caron, Heather O Dickinson, Leontien CM Kremer.** Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Department of Paediatric Oncology, Emma Children’s Hospital / Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands. 2Institute of Health and Society, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
32. **Arola OJ, Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, Parvinen M, Voipio-Pulkki LM.** Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer Res* 2000; 60(7): 1789-1792
33. **Shan K, Lincoff A, Young J.** Anthracycline induced toxicity. *Ann Intern Med* **1996**; 125:47–58.
34. **Amoozgar, H. Zareifar, S. Borzoie, M. Qasem, F.** Heart repolarization changes after anthracycline therapy in the children with cancer Iran, *J Ped Hematol Oncol.* **2014**; 4(3): 103–108. Published online Jul 20, 2014.
35. **De Vita V, Hellman S, Rosenberg S.** *Cancer: Principles and practice of oncology.* JB Lippincott Company, Philadelphia, **1997**; 2739–47
36. **Steinherz L, Steinherz P, Tan Ch et al.** Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* **1991**; 266:1672-77.

37. **Swain SM, Whaley FS, Ewer MS.** Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. **2003 Jun 1**; 97(11):2869-79.
38. **Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR.** Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol*. **2007 Oct 9**; 50(15):1435-41.
39. **Paik S, Bryant J, Park J, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al.** ErbB2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **1998**; 90:1361-1370.
40. **Stern DF, Heffernan PA, Weinberg RA.** P185, a product of the neu proto-oncogene, is a receptor-like protein associated with tyrosine kinase activity. *Mol Cell Biol* **1986**; 6:1729-1740.
41. **Nahta R, Esteva FJ.** Herceptin: mechanisms of action and resistance. *Cancer Lett* **2006 Feb 8**; 232(2): 123-38
42. **Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M.** Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* **2007**; 18(6): 977-84.
43. **Albanell J, Codony J, Rovira A, Mellado B, Gascón P.** Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies: scientific update on trastuzumab and 2C4. *Adv Exp Med Biol* **2003**; 532: 253- 68
44. **Plosker GL1, Keam SJ.** Trastuzumab: a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer. *Drugs*. **2006**; 66(4):449-75.
45. **Joensuu H, Bono P, Kataja V et al.** Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without Trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. **2009**; 27:5685-92.
46. **Pohlmann P, Mayer I.** Resistance to trastuzumab in breast cancer. *Clin Cancer Res* **2009**; 15:7479
47. **Nahta R, Yu D, Hung M.** Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* **2006**; 3:269
48. **Floyd JD et al.** Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* **2005**; 23(30):7685–7696
49. **Force T, Krause DS, Van Etten RA.** Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* **2007**; 7:332–344.
50. **Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, van der Graaf WT, Smilde TD, Sleijfer DT, van Veldhuisen DJ.** Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* **2007**; 9:173–177.
51. **Russell SD et al.** Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* **2010**; 28(21):3416–3421
52. **Baselga J et al.** Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti- p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **1996**; 14(3):737–744
53. **Salamon DJ et al.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **2001**; 344(11):783–792
54. **Romond EH et al.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* **2005**; 353 (16):1673–1684

55. **Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, Pérez J, Vidal M, Muñoz-Couselo E, Carreras MJ, Sánchez-Ollé G, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo S.** Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors *Ann Oncol.* **2012 Apr**; 23(4):897-902.
56. **Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A.** Review of Tests for Monitoring Doxorubicin-induced Cardiomyopathy. *Oncology* **1996**; 53: 461-470.
57. **Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH.** Barber GElectrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol.* **1992 Jul** 1; 70(1):73-7.
58. **Freigenbaum H.** *Echocardiography*. 5th Ed., Philadelphia, Lee-Febiger Co.**1994**; 1-54
59. **Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al.** Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* **1994**; 7: 441-58.
60. **Waggoner AD, Bierig SM.** Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic metod for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* **2001**; 14: 1143-52.
61. **Yilmaz R, Baykan M, Erdöl C.** Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiyografi, *Anadolu Kardiyol Derg*, **2003**; 3: 54-9
62. **Di Cosimo S.** Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity, *Targ Oncol* **2011**; 6:189–195
63. **Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM.** Monitoring for Anthracycline Cardiotoxicity. *Pediatrics* **1994**; 93: 433-437.
64. **FA Bu'Lock, M G Mott, A Oakhill, and R.P. Martin** Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child.* **Nov 1996**; 75(5): 416–422.
65. **Taylor R1, Waggoner AD.** Doppler assessment of left ventricular diastolic function: a review. *J Am Soc Echocardiogr.* **1992 Nov-Dec**; 5(6):603-12.
66. **Dokainish H.** Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Curr Opin Cardiol.* **2004 Sep**; 19(5):437-41.
67. **Colombo A, Cardinale D.** Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol.* **2013 Jan**; 9(1):105-18. doi: 10.2217/fca.12.73.
68. **O'Brien, PJ.** Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity Toxicology Volume 245, Issue 3, 20 **March 2008**; Pages 206–218
69. **Daniels, L.B. and A.S. Maisel,** Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, **2007**; 50(25): p. 2357-68.
70. **Toru Suzuki, MD, Doubun Hayashi, MD, Yamazaki, T.** Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration, *Am. Heart J.* **1998**; 136 (2), 362–363
71. **Minotti G.** Cardiotoxicity of Non-Cardiovascular Drugs S:115
72. **Adedayo A. Onitilo, Jessica M. Engel, Rachel V. Stankowski, Hong Liang, Richard L. Berg, Suhail A. R. Doi,** High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study, *Breast Cancer - Research and Treatment* 134(1) 291-298 (2012)

73. **Nishimure E, Abel MD, Hattle LK, Tajik AJ.** Assessment of diastolic function of the heart, background and current applications of Doppler echocardiography. Part I, Physiologic and pathophysiology features, *May Clin Proc* **1989**; 64: 71
74. **Garcia MJ1, Thomas JD, Klein AL.** New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* **1998 Oct**; 32(4):865-75.
75. **De Boeck BW1, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W.** Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J.* **2003 Sep**; 146(3):411-9.
76. **Schultz PN, beck ML, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R.** Health profiles in 5836 long-term cancer survivors. *Int J Cancer.* **2003 Apr 20**; 104(4):488-95.
77. **Saidi, A. Alharethi, R. Management of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy Current Cardiology Reviews, 2011; 7, 245-249**
78. **Chargari C, Kirov KM, Bollet MA, Magné N, Védrine L, Cremades S, et al.** Cardiac toxicity in breast cancer patients: from a fractional point of view to a global assessment. *Cancer Treat Rev*, **2011**; 37(4): p. 321-30.
79. **Ewer MS, Lippman SM.** Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* **2005**; 23:2900–2.
80. **Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al.** Cardiotoxicity of Anticancer drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *Journal of the National Cancer Institute* **2010 Jan 6**;102(1); 14-25.
81. **Schwartz, RG. McKenzie, WB. Alexander, J. et al.** Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med.* **1987**;82:1109–1118
82. **van Dalen, EC. Caron, HN. Dickinson, HO. and Kremer, LC.** Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* **2011**; CD003917
83. **Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M,** Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* **2014 Sep**; 89(9):1287-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
84. **Zhang, S., Liu, X., Bawa-Khalfe, T. et al.** Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* **2012**; 18: 1639–1642
85. **Torti FM, Bristow MR, Howes AE et al.** Endomyocardial biopsy evidence of reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly Schedule. *Ann Intern Med* **1983**; 99:745–9
86. **Legha SS, Benjamin RS, Machay B, et al.** Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* **1982**; 96: 133–9.
87. **Rahman A, More N, Schein PS.** Doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity. And its prevention by liposomal administration. *Cancer* **1982**;42:1817–25.
88. **Speyer JL., Gren MD, Kramer E, et al.** Protective effect of the bisipiperazinedione ICRF– 187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women breast cancer, *N Engl J. Med* **1988**;319:745–52.
89. **Martín, M. Esteva, FJ. Alba, E. et al.** Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist.* **2009**; 14: 1–11

90. **Yancy, CW, Jessup, M, Bozkurt, B.** and American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* **2013**; 62: e147–e239
91. **Jensen, BV, Skovsgaard, T. and Nielsen, SL.** Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* **2002**; 13:699–709
92. **Cardinale, D, Colombo, A, Lamantia, G. et al.** Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* **2010**; 55: 213–220
93. **Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al.** Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *American Heart Journal* **2010 Sep**; 160(3): 487.e1-7
94. **Ewer, MS, Vooletich, 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: 7820–7826
95. **Ewer M and Lippman S.** Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity. *Journal of Clinical Oncology*, **2005 May 1**; Vol 23; No 13; 2900-2902.
96. **Magnano LC, Martínez Cibrian N, Andrade González X, Bosch X.** Cardiac complications of chemotherapy: role of prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* **2014 Jun**; 16(6):312.
97. **Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D.** Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 37:1042-8.
98. **Leontine CM, Kremer, M.D. and Huib N. Caron, MD.** Anthracycline Cardiotoxicity in Children, *N Engl J Med* **2004**; 351:120-121
99. **Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, La Vecchia L, Mezzena G, Raimondi R.** Serum cardiac troponin I levels and ECG/Echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7g/m(2)) cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* **2001**, 28:277-282.
100. **Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al.** Early Detection of Doxorubicin Cardiotoxicity: Interest of Doppler Echocardiographic Analysis of Left Ventricular Filling Dynamics. *Am Heart J* **1989**; 118: 92-98
101. **Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al.** Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *JACC* **2003**; 41:820–6.
102. **Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD.** Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: Comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* **1996**; 131:982–87.
103. **Ommen SR, Nishumura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al.** Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous doppler-catheterization study. *Circulation* **2000**; 102:1788–94.
104. **Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E et al.** Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* **1999**; 62:135–141

- 105. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M et al.** Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* **2001**; 37:4–9
- 106. Adamcova M, Simunek T, Kaiserova H et al.** In vitro and in vivo examination of cardiac troponins as biochemical markers of drug-induced cardiotoxicity. *Toxicology* **2007**; 237:218–228
- 107. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE et al.** Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* **1997**; 96:2641–2648
- 108. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR et al.** Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* **2010**; 11:950–961
- 109. Onitilo AA1, Engel JM, Stankowski RV, Liang H, Berg RL, Doi SA.** High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat.* **2012 Jul**; 134(1):291-8.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Osman ŞAHİN
Doğum Tarihi ve Yeri : 05/07/1978
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilimdalı
Telefon : 0 (543) 850 36 69
E-Mail : dr.osmansahin@mynet.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : -
Dernek Üyelikleri : Adana Tabibler Odası
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce, Almanca