

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

**KARDİYOTOKSİK AJAN ALMIŞ ÇOCUK HASTALARIN SOL
VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ STRAİN
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÇOCUK KARDİYOLOJİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Erman ÇİLSAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Deniz OĞUZ

ANKARA
OCAK 2014

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

**KARDİYOTOKSİK AJAN ALMIŞ ÇOCUK HASTALARIN SOL
VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ STRAİN
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÇOCUK KARDİYOLOJİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Erman ÇİLSAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Deniz OĞUZ

ANKARA
OCAK 2014

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi'nde çalıştığım süre içinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamda katkıları olan, başta tez danışman hocam Prof. Dr. A.Deniz Oğuz'a olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. F. Sedef Tunaoglu, Prof. Dr. Serdar Kula'ya, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi hemşire, sekreter ve personeline, eğitimim süresince birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma, desteğini sürekli yanımda hissettiğim aileme, uzmanlık eğitimimin başından tezimin son aşamasına kadar sabırla, sevgiyle bana destek olan eşime, sonsuz saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erman ÇİLSAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Antrasiklinlerin Genel Özellikleri	6
2.1.1. Antrasiklinlerin Yapısal Özellikleri	8
2.1.2. Antrasiklinlerin Klinik Uygulanması.....	10
2.1.3. Antrasiklin Kardiyotoksitesi.....	12
2.1.4. Kardiyotoksitede Risk Faktörleri	14
2.1.5. Diğer Alkilleyici Ajanlar	22
2.1.6. Diğer Kemoteröpatik Ajanlar.....	23
2.1.7. Kardiyotoksiteye Yönelik Önlemler ve Tedavi.....	24
2.1.7.1. Kümülatif ilaç Dozlarının Sınırlandırılması.....	24
2.1.7.2. Kemoterapi Uygulama Şemalarında Değişiklikler	24
2.1.7.3. Alternatif Antrasiklin Analoglarının Kullanılması.....	25
2.1.7.4. Kardiyoprotektanlar.....	25
2.1.7.5. Tedavi.....	28
2.2. Sol Ventrikül Yapısı ve Fonksiyonu.....	28
2.3. Sistolik ve Diyastolik Evreler	29
2.3.1. İzovolemik Relaksasyon (İVR) Dönemi.....	31
2.3.2. Ventriküllerin Dolması	31
2.3.3. Diyastazis Dönemi	31
2.3.4. Geç Doluş Evresi	32
2.3.5. İzovolemik Kontraksiyon (İVK) Dönemi	32
2.3.6. Fırlatma (Ejeksiyon) Dönemi.....	32

2.4. Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarınınin Ekokardiyografik Ölçümleri	33
2.4.1. İki Boyutlu ve M-Mod Ekokardiyografi	33
2.5. “Pulsed” Doppler Görüntüleme	35
2.5.1. Mitral Kapak Akımı	35
2.5.2. Pulmoner Venöz Akım.....	36
2.5.3. Renkli M-Mod Mitral Kapak Yayılım Hızı (Mitral Propagation Velocity= V_p)	37
2.5.4. MAPSE (Mitral Anüler Planın Sistolik Hareketi)	37
2.6. “Pulsed” Doku Doppler Görüntüleme (DDG).....	38
2.6.1. Renkli Doku Doppler (RDD)	39
2.6.2. “Pulsed” Doku Doppler	39
2.6.3. Çocuklarda Doku Doppler Velositelerinin Klinik Kullanımı	43
2.6.4. Miyokardiyal performans indeksi (MPI) (Tei indeksi).....	44
2.6.5. “Pulsed” Doku Doppler Görüntülemeye Kısıtlılıklar	45
2.7. Strain Ekokardiyografi.....	46
2.7.1. Tanım	46
2.7.2. Kalp Kasının Üç Boyutlu Hareketi	55
2.7.3. Doppler Strain Ekokardiyografi.....	57
2.7.4. Non-Doppler Strain Ekokardiyografi.....	58
2.7.4.1. Speckle Tracking (Benek takip metodu)	58
2.7.4.2. Strain Parametreleri	60
2.7.4.2.1. Radyal ve Transversal Strain	60
2.7.4.2.2. Longitudinal Strain	61
2.7.4.2.3. Sirküferensiyal Strain	62
2.7.4.3. CAMM (Curved anatomicalM-mode = anatomik M-mod eğrisi)	65
2.7.4.4. Bull’s Eye Grafiği	68
2.7.4.5. Postsistolik Kısılma	71
2.7.5. 2D STE Klinik Kullanımı	74
3. GEREÇ VE YÖNTEM	77

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları	77
3.2. Kullanılan Yöntemler	77
3.2.1. Ekokardiyografi Ölçümleri	78
3.2.1.1. İki Boyutlu Ekokardiyografik Ölçümler	78
3.2.1.2. “Pulsed” Doppler Ekokardiyografik Ölçümler	79
3.2.1.2.1. Mitral Anüler Düzlem Sistolik Hareketinin Ölçülmesi	80
3.2.1.2.2. Mitral Kapak Yayılım Hızı (Mitral Propagation Velocity= V_p).....	80
3.2.1.2.3. Pulmoner Venöz Akım Ölçümleri	80
3.2.1.3. “Pulsed” Doku Doppler Ekokardiyografik Ölçümler	81
3.2.2. 2D STE Ölçümleri	82
3.2.2.1. Triplane (Üç farklı kesitten) STE ölçümleri.....	87
3.2.2.2. Otomatik Ejeksiyon Fraksiyonu Ölçümü (AutoEF=OtoEF).....	88
3.3. İstatistiksel Çalışma	90
4. BULGULAR	92
4.1. Hasta Gruplarının Tanısal Dağılımı.....	94
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik İncelemeri	95
4.2.1. M-Mod Ekokardiyografik Ölçümler	95
4.2.2. “Pulsed” Doppler Ekokardiyografik Ölçümler	97
4.2.3. “Pulsed” Doku Doppler Ekokardiyografik Ölçümler	98
4.2.4. 2D STE Yöntemi Kullanılarak Yapılan Ekokardiyografik Ölçümler	101
4.2.4.1. Sol Ventrikül Longitudinal Strain Ölçümleri	101
4.2.4.2. Sol Ventrikül Sirküferensiyel Strain Ölçümleri	104
4.2.4.3. Sol Ventrikül Radyal Strain Ölçümleri	105
4.2.4.4. Triplane (Üç farklı kesitten) Global Longitudinal Strain ölçümleri	107
4.2.4.5. 2D Otomatik Ejeksiyon Fraksiyonu Ölçümleri.....	107
5. TARTIŞMA.....	114
6. SONUÇLAR	125
6.1. Demografik Özellikler ve Standart Ekokardiyografi Sonuçları	125

6.2. “Pulsed” Doppler Ekokardiyografi Sonuçları	126
6.3. “Pulsed” Doku Doppler Ekokardiyografi Sonuçları.....	126
6.4. Strain Ekokardiyografi Sonuçları	126
6.4. Demografik özellikler, “Pulsed” Doppler, “Pulsed” Doku Doppler, 2D STE ekokardiyografik ölçümler ile 2D STE strain ölçümleri arasındaki korelasyon sonuçları	128
7. ÖZET.....	130
8. SUMMARY	133
9. KAYNAKLAR.....	135

KISALTMALAR

2D	: İki boyutlu
3D	: Üç boyutlu
A2B	: Apikal iki boşluk görüntü
A3B	: Apikal üç boşluk görüntü
A4B	: Apikal dört boşluk görüntü
CAMM	: Anatomik M-mod eğrisi
CRT	: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
EDV	: Diyastol sonu hacim
ESV	: Sistol sonu hacim
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
EZ	: Ejeksiyon zamanı
FPS	: Çerçeve hızı
GS	: Global strain
İVK	: İzovolümik kontraksiyon
İVKZ	: İzovolümik kontraksiyon zamanı
İVR	: İzovolümik relaksasyon
İVRZ	: İzovolümik relaksasyon zamanı
İVSS	: İnterventriküler septum sistol sonu çapı
İVSD	: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı
KF	: Kısılma fraksiyonu
KMP	: Kardiyomiyopati
LS	: Longitudinal strain
LVEDD	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVESD	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVPWD	: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı
LVPWS	: Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı
LVM	: Sol ventrikül kütlesi

LVMİ	: Sol ventrikül kütle indeksi
MPİ	: Miyokard performans indeksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Oto-EF	: Otomatik ejeksiyon fraksiyonu
Oto-EDV	: Otomatik diyastol sonu hacim
Oto-ESV	: Otomatik sistol sonu hacim
PNET	: Primitif nöroektodermal tümör
PDDG	: Pulse doku Doppler görüntüleme
RWT	: Sol ventrikül relatif duvar kalınlığı
S	: Strain
SS	: Sirküferensiyal strain
SL	: Longitudinal strain
SR	: Radyal strain
SV	: Stroke volüm
STE	: Speckle tracking ekokardiyografi
VYA	: Vücut yüzey alanı

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Antrasiklinlerin değişik kanser tipleri üzerine etkinlik dereceleri	11
Tablo 2.	Antrasiklin alan hastaların kardiyotoksisite gelişim sürecine göre gruplandırılması.....	14
Tablo 3.	Antrasiklinler ve radyoterapi için potansiyel kardiyotoksisite	16
Tablo 4.	Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	92
Tablo 5.	Hastaların klinik özellikleri	93
Tablo 6.	Hasta Grubunda Olguların Tanılarına Göre Frekans Dağılımı.....	94
Tablo 7.	Hasta ve kontrol grubu vital bulguları.....	94
Tablo 8.	Tüm olguların sol ventrikül geometrisine göre sınıflandırılması.....	95
Tablo 9.	Hasta ve kontrol gruplarının M-Mod Ekokardiyografik Ölçümleri.....	96
Tablo 10.	Hasta ve kontrol gruplarının “Pulsed” Doppler Ekokardiyografik Ölçümleri.....	98
Tablo 11.	Hasta ve kontrol gruplarının “Pulsed” Doku Doppler Ekokardiyografik Ölçümleri.....	99
Tablo 12.	Sol ventrikül apikal dört boşluk (A4B) değerlendirme sonucu longitudinal strain ölçümleri	102

Tablo 13.	Sol ventrikül apikal üç boşluk değerlendirme (A3B) longitudinal sonucu strain ölçümleri	102
Tablo 14.	Sol ventrikül apikal iki boşluk (A2B) değerlendirme sonucu longitudinal strain ölçümleri	103
Tablo 15.	Sol ventrikül ortalama global longitudinal strain ölçümleri.....	104
Tablo 16.	Sol Ventrikül Sirküferensiyel Strain Ölçümleri	105
Tablo 17.	Sol Ventrikül Radyal Strain Ölçümleri	106
Tablo 18.	Triplane Global Longitudinal Strain ölçümleri	107
Tablo 19.	Hasta ve kontrol grupları arasında hem konvansiyonel hem de yarı-otomatik EF ölçümleri.....	108
Tablo 20.	Bütün olgulardaki EF, ESV ve EDV değerlerinin ölçüm yöntemlerine göre korelasyonu	109
Tablo 21.	Kümülatif doz ile korelasyona sahip ekokardiyografik ölçümler	111
Tablo 22.	Kümülatif doz ile korelasyona sahip ekokardiyografik strain ölçümleri	111
Tablo 23.	Kemoterapi sonrası geçen zaman ile korelasyona sahip ekokardiyografik ölçümler	111
Tablo 24.	Mediastinal radyoterapi ile korelasyona sahip ekokardiyografik strain ölçümleri	112
Tablo 25.	Strain parametrelerinin birbirleriyle olan korelasyonu.....	113
Tablo 26.	Yaş ile strain parametrelerinin korelasyonu	113

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Antrasiklinlerin yapısı.....	9
Şekil 2.	Wiggers döngüsü	30
Şekil 3.	Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik olarak sınıflandırması	37
Şekil 4.	Mitral lateral anülüs hizasından geçen M-mod kursorü	38
Şekil 5.	Normal PW Doku Doppler spektral eğri örneği	42
Şekil 6.	Miyokard performans indeksi ölçümü.....	45
Şekil 7.	Lagrangian formülü	47
Şekil 8.	Tek boyutlu strain	48
Şekil 9.	İki boyutlu strain	48
Şekil 10.	Üç boyutlu strain.....	49
Şekil 11.	a) Global (Cartesian) ve b) Lokal koordinat sistemi.....	50
Şekil 12.	Doku Doppler fazında longitudinal hareket.....	51
Şekil 13.	Erken sistolik kısalma sonucu mitral kapağın kapanması ve aort kapağının kapanması sonucundaki sol ventrikül hacminde artış.....	54
Şekil 14.	Basınç-hacim eğrisinde IVC dönemi öncesindeki az miktarda pre-ejeksiyon veya proto-sistolik hacim azalması	54
Şekil 15.	Bazal ve apikal lup şematizasyonu	57
Şekil 16.	2D Speckle Tracking ve Doppler yöntemiyle strain ölçümlerinin avantajları ve dezavantajları	59

Şekil 17. Radyal strain	61
Şekil 18. Transversal strain	61
Şekil 19. Longitudinal strain	62
Şekil 20. Sirküferensiyal strain	62
Şekil 21. Rotasyonel mekanik parametreleri	63
Şekil 22. Normal hastada rotasyon ve twist değerleri azalmış dissenkronizasyon olan ve olmayan değerler	64
Şekil 23. M-mod eğrisi.....	66
Şekil 24. 2D strain ile elde edilmiş renkli M-mod eğrisi	66
Şekil 25. Segmental sistolik segment değerlerinin haritalanması.....	68
Şekil 26. Sol ventrikülün düzlemsel olarak projeksiyonuyla bulls eye çizimi	69
Şekil 27. Görsel olarak 17 segment modelinin numerik sınıflandırması.....	70
Şekil 28. Bazal segmentin normal sistolik kısalmasının yanında apikal segment sistolik kısalmasının azalması ve postsistolik kısalma.....	73
Şekil 29. Aort kapak kapanmasından sonra meydana gelen lateral duvarın sistolik kısalması.....	73
Şekil 30. Pulmoner venöz akım ölçümleri	81
Şekil 31. Apikal uzun üç boşluk bakıdaki kesitten elde edilen longitudinal strain eğrisi	85
Şekil 32. Parasternal kısa eksen de apikal seviyedeki kesitten elde edilen sirküferensiyal strain eğrisi	85

Şekil 33. Parasternal kısa eksenle mitral kapak seviyesindeki kesitten elde edilen radyal strain eğrisi	86
Şekil 34. 2D STE ile üç farklı uzun eksen analizi sonrası elde edilen ‘Bulls Eye’ Grafiği.....	86
Şekil 35. 2D STE ile üç farklı uzun eksenle strain eğrileriyle ‘Bulls Eye’ Grafiğinin birlikte görünümü	87
Şekil 36. Triplane kesitli Global Sistolik Strain Ölçümü değerleri ve ‘Bulls Eye’ grafiği	88
Şekil 37. Oto-EF ölçümünde endokardiyal sınırların çizimi	89
Şekil 38. Oto-EF ölçümü sonuç ekran görüntüsü	90
Şekil 39. Hasta ve kontrol grubunun MPI _s değerlerinin dağılımı.....	100
Şekil 40. Hasta ve kontrol grubunun EZ _s değerlerinin dağılımı	100
Şekil 41. Hasta ve kontrol grupları arasında konvansiyonel EF ölçüm dağılımları.....	108
Şekil 42. Hasta ve kontrol grupları arasında oto-EF EF ölçüm dağılımları.....	109
Şekil 43. EF ve Oto-EF ölçümlerinin bütün olgulardaki dağılımı ve korelasyonu.....	110

1. GİRİŞ

Antrasiklin grubu antibiyotikler çocuk ve erişkin kanserlerinde, lenfoproliferatif ve solid tümörlerin tedavisinde geniş klinik uygulama alanı bulmuşlardır. Doksorubisin çocuk yaş grubunda özellikle akut lösemiler, lenfomalar, yumuşak doku ve kemik sarkomları, Wilms tümörü, nöroblastom ve hepatoblastom tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Daunorubisin ve idarubisin kullanımı ise akut lösemilerle sınırlı kalmıştır.

Kemoteröpatik ajanlardan antrasiklinlerin çocukluk çağı kanserleriyle kullanımı sonrasında bu hastaların uzun dönem sağ kalımları önemli oranda artmaktadır. Ancak bu ajanların klinik ve subklinik olmak üzere kardiyotoksisteye neden oldukları ve bu etkinin doz bağımlı olduğu bilinmektedir. Daha düşük kümülatif dozlarda kardiyak yetmezlik sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Antrasiklin kardiyotoksitesinde ilacın kümülatif dozu ile toksisite arasındaki ilişki net olarak tanımlanmıştır. Kümülatif doz 500 mg/m² üzerine çıktığında kardiyotoksisite gelişme hızının önemli derecede arttığı belirtilmişse de bu kümülatif dozun 450 mg/m² gibi daha düşük bir değerde olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte 40 mg/m² total dozda konjestif kalp yetmezliği gelişen hastalar rapor edildiği gibi 5 g/m² ilaç uygulamalarından sonra bile kardiyak patoloji saptanmamış olgular da bulunmaktadır. Bu kümülatif etkisi yanında, eşlik eden radyoterapi, diğer kardiyotoksik ajanların kullanımı, genetik predispozisyon gibi birçok faktör de morbiditeyi artırmaktadır. Kardiyotoksisteye ait bilinen bu gerçekler ışığında kanser tedavisi almış ve hayatını sürdüren hastaların hayatları

boyunca kardiyak monitörizasyonunun yapılması Amerikan Kalp Birliği tarafından önerilmektedir [1].

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının ekokardiyografik ölçümleri hem kolay kullanılabilirliği hem de güvenirliliği nedeniyle en önemli tarama metotlarındandır. M mod, 2D ve doppler teknikleri antrasiklin toksisitesini saptamakta önemli role sahiptirler. Bazı durumlarda bu tekniklerin kullanımı zayıf akustik görüntüler, geometrik olarak varsayımlarda bulunma zorunluluğu, gözlemci tecrübesi gerektirmesi gibi nedenlerden dolayı kısıtlılığa uğramaktadır. Uzun yıllar bu ajanlara maruz kalma sonrasında sol ventrikül fonksiyonları ekokardiyografik geleneksel sol ventrikül ejeksiyon faz belirteçleri (kısalma fraksiyonu, ejeksiyon fraksiyonu), miyokard performans indeksi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren transmitral, pulmoner venöz doppler akımları kullanılarak ölçülmektedir. Bu ajanlara maruz kalan hastaların bir kısmında fraksiyonel kısalma değerlerinde belirgin azalma görülebilse de daha düşük doz antrasiklin alıp subklinik değişikliklere uğramış hastaların kardiyak fonksiyonları normal değerler içerisinde izlenebilmektedir. Özellikle öncelikle erişkinlerde yapılmış çalışmalar olmak üzere kalp yetmezliğinin başlangıcını göstermekte bu iki boyutlu ölçüm metotlarının kısıtlı olduğu ortaya konulmuştur. Doku doppler görüntülemenin uygulamaya girmesiyle subklinik değişikliklere uğramış sol ventrikül fonksiyonlarını analiz edecek daha sensitif yöntem olarak karşımıza çıkmış ancak doku doppler görüntülemenin açıdan bağımsız olmaması, tek boyutlu görüntü ölçümleri yapması gibi birçok zorluklar nedeniyle daha sensitif yöntemler araştırılmaya devam edilmiştir. Deformasyon kavramının üzerinde

duran araştırmacılar daha bu konunun daha iyi analiz edilebilmesi için son zamanlarda miyokardiyal mekanikler üzerine yoğunlaşmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme, doku doppler görüntüleme gibi metotlar deformasyon analizi için faydalı olmasına karşın bazı kısıtlamalar söz konusudur. Radyasyona tekrar maruz bırakacak radyonüklid çalışmalarla yapılan taramalar genellikle sık kullanılmamaktadır. Endomiyokardiyal biyopsinin kardiyotoksisiteyi göstermedeki yüksek spesifitesi yanında invaziv olması kullanımını kısıtlamaktadır. Yeni ultrasonografi tekniklerinden gri skala görüntülemeyle miyokardın kardiyak siklus boyunca endokardiyal sınır boyunca benek paternleri ile izlenmesine olanak sağlanmaktadır ve doku doppler görüntülemeye göre açı bağımsız uygulanma ve manyetik rezonans görüntülemeye göre daha kullanılabilir bir teknik olarak ön plana çıkmaktadır. Konvansiyonel 2D STE (Speckle Tracking Ekokardiyografi) olarak adlandırılan bu metotta ardışık beneklerin kümelenmesi sonucu özel yerleşimli çekirdek yapılar haline gelmesiyle izlenmesi kolay hale getirilmektedir. Ultrasonografi ses hüzmelerinin miyokard ile ilişkileri sonucu ortaya çıkan miyokardiyal pikseller olarak tarif edilen ‘speckle’ veya benek olarak adlandırılan bir grup küçük noktacıklar, iki boyutlu kardiyak siklus boyunca kendilerine ait gri skala karakteristiklerine göre izlenme prensibiyle bu yöntemin temelini oluşturmaktadırlar [2]. Günümüzde birçok farklı yazılım firmasının bu metotla ilgili hesaplamaları yapabilecek ayrı algoritmaları oluşturulmuştur. 2D ve hatta artık 3D STE ile farklı strain parametreleri ve rotasyonel mekanik ölçümleri yapılabilmektedir [3]. Çocukları da içeren birçok çalışmada her iki atriyum ve ventrikülün ekokardiyografik strain

değerleri ölçülebilmektedir. Global olarak değerlendirildiğinde gözlemciler arasında ve içinde değişkenlik olması kabul edilebilir olmakla birlikte bu metot sonomikrometri ve manyetik rezonans görüntülemeyle güçlü bir korelasyon göstermektedir.

Global olarak yakın zamanda kullanımı yaygınlaşmaya başlayan bu Strain (S) ekokardiyografi ile çocukluk çağı kanserleri sebebiyle antrasikline maruz kalmış hastaların kısa ve uzun dönem izlemlerinde gelişme potansiyeli olan kardiyotoksikiteyi subklinik aşamada iken belirlemek, miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonların global ve bölgesel olarak değerlendirilmesini sağlamak mümkün görünmektedir. Bu sayede çocukluk çağında kanser tedavisi almış bu hastaların kardiyak izlemlerinin yapılması, erken dönemde toksik bulguların saptanması ve giderilmesi, hem bu hastaların sağ kalımlarına önemli derecede katkı sağlayacak hem de sağlıklı bireyler olarak yetişkin yaşlara ulaşmaları hatta yetişkin yaşta da kardiyovasküler morbiditeye sekonder çıkacak komplikasyonlardan korunmalarını sağlayacaktır.

Bu çalışmada;

- ✓ Kardiyotoksik ajan almış çocuk hastalara ait demografik ve ekokardiyografik özellikleri belirlemek ve kontrol grubu ile karşılaştırmak
- ✓ Kardiyotoksik ajan almış çocuk hastalara ve kontrol grubunun “Pulsed” wave Doku Doppler görüntüleme (PWDDG) ve 2D STE ile ölçülen strain ekokardiyografi verilerini karşılaştırmak

- ✓ Elde edilen verilerle, kardiyotoksik ajan almış çocuk hastalarda gelişebilecek global veya bölgesel subklinik değişikliklerin belirlenmesine yardımcı olacak ölçümlerin elde edilmesi, elde edilen ekokardiyografik strain değerlerinin kemoterapi sonrasında sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını gösteren konvansiyonel ölçümlerle korelasyonu araştırmak
- ✓ Kardiyotoksik ajan almış çocuk ve hatta erişkin hastalarda 2D STE strain ekokardiyografiyle ilgili literatürdeki kısıtlı verilere özellikle bizim ülkemiz için katkıda bulunmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde etkin olan pek çok kemoterapötik ajan ve radyoterapinin kardiyotoksik etkisi bilinmekle birlikte antrasiklin grubu ilaçlar gerek geniş klinik uygulama alanı bulması ve gerekse kardiyotoksik potansiyelinin iyi tanımlanmış olması nedeniyle en çok araştırılan kemoterapötik ilaç grubunu oluşturmaktadır. Bu grup, hematolojik malignansilerde (lösemi, lenfoma) ve solid tümörlerde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır[4].

2.1. Antrasiklinlerin Genel Özellikleri

Polisiklik, aromatik, kırmızı pigmentli antibiyotik olan antrasiklinler bir toprak aktinomiçesi olan ‘Streptomyces’ türünden 1960’lı yılların başında izole edilmiştir. Kırmızı pigmenti sayesinde antibakteriyal özelliği saptanmasına rağmen toksik etkileri nedeniyle antibiyotik olarak kullanımından vazgeçilerek sonrasında antikanser tedavisinde yerini almıştır. Kimyasal olarak aminoşekerle kaplı bir aglikon halkası içerirler. İlk tanımlanan daunomisin isminden antibiyotik özelliğini belirten –misin ekini sonrasında kaybetmiştir. Bu ajan hala lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. İkinci olarak bulunan ve ‘streptomyces peuceitus’ eldesi olan doksorubisin ise lenfoma, sarkom ve meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Esasen Adriyatik denizi kıyılarında bulunması nedeniyle ticari isminin Adriablastin olması neticesinde orijinali adriyamisin olarak isimlendirilmiştir [5]. Daunorubisin ve doksorubisinin bulunmasından uzun

süreler sonra benzer onkolojik etkilerinin olduğu ve toksik etkilerinden dolayı kullanımının kısıtlılığı fark edilmiştir.

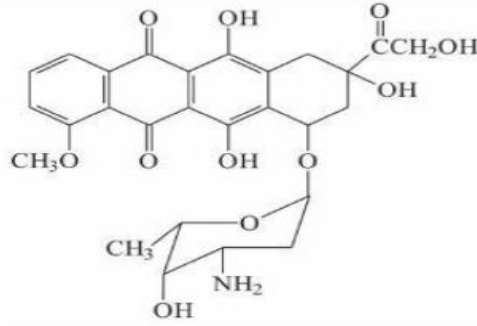
Toksik etkileri nedeniyle 1960’lardan bu yana 2000’den fazla antrasiklin analogu geliştirilmiş epirubisin Amerika ve Avrupa, idarubisin ise Japon ve Avrupa marketlerinde yerini alabilmiştir. Preklinik ve hayvan deneyleri idarubisinin daunorubisine göre daha efektif ve daha az kardiyotoksik olduğunu göstermiştir [6]. Ancak yapılan klinik çalışmalarda benzer miyelotoksik dozda kullanıldığında relaps lösemilerde efektif bir ajan olmasına rağmen kardiyotoksitesinin benzer olduğu gösterilmiştir [7]. Şu ana kadar en yoğun araştırmalardan geçen antrasiklin analogu epirubisinin ise anti tümör etkinliğinin doksorubisine benzer olduğu saptanmıştır. Yoğun şekilde glukronidasyona uğraması sebebiyle daha az kardiyotoksisiteye sahip olmadığı gösterilmiştir [8]. Mitoksantron antrakınon derivativesi olup kimyasal yapısı nedeniyle antrasiklinlerle ilişkilidir. Tedavide ikinci basamak olarak kullanılan bu ajanın erken dönemlerde toksisitesinin az olduğu öngörülse de şu an kısıtlı veriler nedeniyle kümülatif insidans ve kardiyotoksisite risk faktörleri belirsizliğini korumaktadır [9]. Şu an için antrasiklinlere göre daha az toksisitesinin olduğunu söylemek erkendir.

Sistemik ve kardiyak yan etkileri azaltmak için daha spesifik organ hedeflemeye izin veren lipozomal formlar şeklinde yeni ajanlar üreilmeye başlanmıştır. Doxil® doksorubisin içerirken, Daunoxome® daunorubisin içermektedir. Serbest ilaç formlarına oranla pik tümör ilaç konsantrasyonlarını on katına kadar artırabilen bu formlarda yan etki de daha az oranlarda ve daha

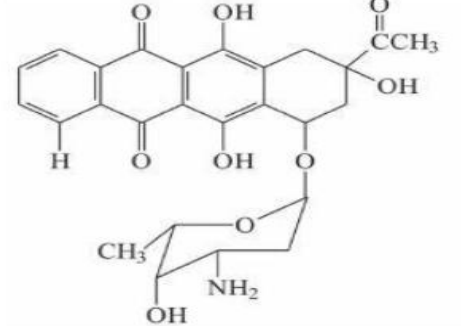
yüksek kümülatif dozlarda görülebilmekte ancak yeni çalışmaların gerekliliği belirtilmektedir [10].

2.1.1. Antrasiklinlerin Yapısal Özellikleri

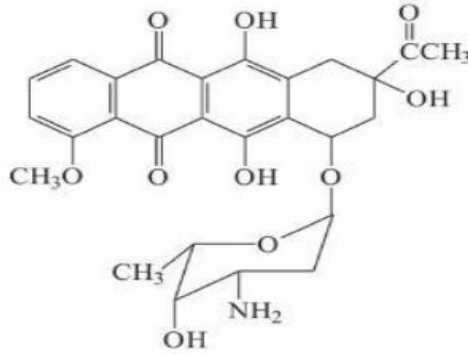
Klinikte kullanılan antrasiklinlerin yapısı Şekil 1’de görülmektedir. Planar yapıda olup hidrofobik tetrasiklik antrakınon halkaları nükleusu oluşturur ve daunosamin şekerlerine glikozid bağlarla bağlanırlar. Bu şekerler suda çözünmeyi sağladıkları için öneme sahiptirler ve yapısında bulunan kinonlar sayesinde bitişik halkadan elektron alma, serbest radikaller oluşturma ve elektron transfer etme yeteneğine sahiptirler. Bu ilaçların tümü fizyolojik pH’da pozitif yüklüdür ve yapıları onlara DNA çift sarmal baz çiftleri arasına girerek yapısal değişikliklere neden olma özelliği kazandırır. Planar yapıları sayesinde DNA ve RNA çift sarmalı arasına girmek kolaylaşır. Antrasiklinler bu mekanizmalarla DNA ve RNA polimerazlarla etkileşimde bulunarak DNA yapısında bozulmalara neden olurlar. DNA, RNA ve protein sentezleri engellenir ve hücre bölünmesi S fazında duraksamaya uğrar.



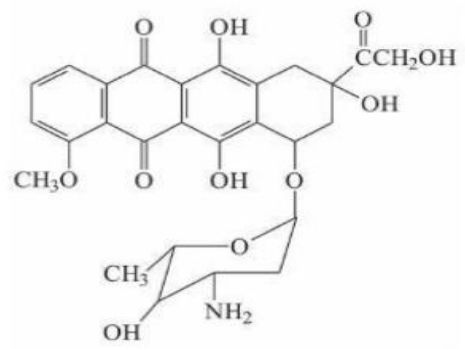
Doksorubisin



İdarubisin



Daunorubisin



Epirubisin

Şekil 1. Antrasiklinlerin yapısı

Antrasiklinlerin etki mekanizmalarına baktığımızda;

1. Topoizomeraz II, RNA polimeraz, ve sitokrom C oksidaz ve diğer bazı enzimlerin inhibisyonu: DNA yapısını üç boyutlu olarak düzenleyen enzimler olan topoizomerazlar (DNA'nın replikasyon, transformasyon ve rekombinasyonundan görevli) ile etkileşerek DNA kırılmalarına neden olurlar. Bu basamak deneysel çalışmalardaki hasar mekanizmasının en önemli basamağı olarak gösterilmektedir.

2. DNA arasına girme (interkalasyon): büyük moleküllerin sentezinin engellenmesi antrasiklinler çift ve tek sarmallı DNA baz çiftlerinin arasına girerek (interkalasyon) topoizomeraz II bağımlı kırılmalara neden olurlar.

3. Reaktif oksijen moleküllerinin üretimi ve demir şelasyonu: serbest radikaller oluşturarak DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu antrasiklinler enzimatik olarak indirgenerek, demir ve kalp kasındaki oksimiyoglobin ile etkileşerek serbest radikaller oluşturabilirler. Stabil olmayan serbest radikallerden moleküler oksijene elektron aktarımı ile süperoksit radikaller (hidrojen peroksit-hidroksil radikaller) meydana gelir. Oksidatif hasar tümör hücresinin öldürülmesinde en önemli mekanizmalardandır.

4. DNA'ya bağlanma ve alkalizasyonu

5. Direk membran etkisi: antrasiklinlerin direk hücre zarıyla etkileşimi sonucunda ortaya çıkan sitotoksitedir.

6. Apoptozun indüksiyonu olduğu görülür.

2.1.2. Antrasiklinlerin Klinik Uygulanması

Antrasiklin grubu antibiyotikler çocuk ve erişkin kanserlerinde, lenfoproliferatif ve solid tümörlerin tedavisinde geniş klinik uygulama alanı bulmuşlardır. Doksorubisin çocuk yaş grubunda özellikle akut lösemiler, yumuşak doku ve kemik sarkomları, Wilms tümörü, nöroblastom ve hepatoblastom tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Daunorubisin ve idarubisin kullanımı ise akut lösemilerle sınırlı kalmıştır. Tablo 1'de antrasiklinlerin değişik kanser tipleri üzerinde etkinlik dereceleri verilmiştir.

Tablo 1. Antrasiklinlerin değişik kanser tipleri üzerine etkinlik dereceleri

Kanser tipi	Etkinlik
Akut lösemiler, meme ve küçük hücreli akciğer kanserleri, lenfomalar, miyeloma, nöroblastoma, kemik ve yumuşak doku sarkomları, timoma, Wilms tümörü	Etkili
Germ hücreli tümörler, overin epitelyal tümörü	Etkili, fakat standart rejimlerde kullanılmamakta
Mesane, mide, küçük hücreli dışında akciğer kanserleri, prostat ve tiroid karsinomları	Sınırlı etkili
Mesane, santral sinir sistemi, kronik lenfositer lösemiler, kolon, özefagus karsinomları, melanoma, pankreas ve renal hücreli karsinomlar	Etkisiz

En sık kardiyotoksisteye neden olan antrasiklinlerin kardiyotoksitesitesi doz bağımlı ve kümülatiftir. Antrasiklin sonrası klinik olarak anlamlı kardiyotoksisite indidansı %18—26 arasında belirtilmektedir. Karşılaştırma olarak bakıldığında mediastinal radyoterapi sonrasında kardiyovasküler mortalite ve morbidite sırasıyla %0.3-22 ile %0-3.5 arasında değişmektedir [11]. Doksorubisinin doz ilişkili kardiyotoksitesitesine ait ayrıntılı ilk çalışma 1973 yılında Lefrak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [12]. Malign tümör tanısı ile doksorubisin tedavisi uygulanmış 399 hastada yaptıkları çalışmada 550 mg/m² kümülatif ilaç dozunun üzerindeki dozlarda doksorubisin uygulanan hastalarda %30 oranında kardiyak yetmezlik saptanmıştır. Daha düşük kümülatif dozlarda kardiyak yetmezlik sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesitesinin kümülatif ilaç dozlarıyla ilişkisi çeşitli araştırmalarda iyi tanımlanmış olup,

kardiyak yan etkiler için güvenli kümülatif doz sınırının 450 – 500 mg/m² ile sınırlandırılması önerilmektedir [13].

2.1.3. Antrasiklin Kardiyotoksitesisi

Antrasiklin kardiyotoksitesisi genel olarak üç ana klinik grupta incelenmektedir

1. Akut ve subakut toksisite: Akut veya subakut toksisite ilacın uygulanması sırasında veya uygulanmasının ardından sonraki ilk 24 saat içinde görülür. Miyokardit ve perikarditle karakterizedir. Patogeneizde akut miyosit hasarının yanı sıra antrasiklinlerce salınımı provoke edilen katekolamin ve histaminin de etkisi olduğu düşünülmektedir. Genellikle geçici ritim bozuklukları, perikardiyal efüzyon ve miyokardiyal disfonksiyon ile karakterizedir. Nadiren konjestif kalp yetmezliği ve ölüm bildirilmiştir [14]. Endomiyokardiyal biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde akut miyosit hasarını destekleyecek şekilde miyokardda granülosit, lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu görülür. Bunlar geri dönüşümlü değişikliklerdir [15]. En sık görülen elektrokardiyografik (EKG) değişiklikleri; ST - T segment değişiklikleri, T dalgasında düzleşme, QRS'de voltaj düşüklüğü, QT intervalinde uzama, atriyal ve ventriküler ektopik atımlar ve nadiren fatal ventriküler disritmilerdir. Bu etkiler geçici olup ilacın "bolus" şeklinde uygulandığı durumlarda hastaların yaklaşık %40'ında görülür. Malign kardiyak disritmiler dışında, EKG değişiklikleri tedavi kesme endikasyonu değildir.

2. Kronik toksisite (Erken başlangıçlı kronik progresif kardiyomiyopati):

Son ilaç dozundan sonraki ilk bir yıl içinde görülür. En sık ilaç uygulananımdan üç ay sonra görüldüğü bildirilmektedir. Klinik olarak halsizlik, taşikardi, taşipne, dispne, sağ kalp yetmezliği bulguları olabilir. İstirahatte asemptomatik olan hastalarda egzersizle indüklenen hemodinamik anormallikler saptanabilir. Kardiyak yetmezlik gelişmiş hastalarda mortalite oranı %60'dır [11]. Endomiyokardiyal biyopsi ve otopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde miyofibrillerde dejenerasyon ve kayıp, mitokondriyal şişme, sarkoplazmik retikulumda bozulma ve intramiyositer vakuolizasyon saptanmıştır. Hafif dereceli kronik toksisitede mikroskopik bulguların fokal, ağır toksisitelerde yaygın olması dikkat çekici olup miyosit nekroz ve kaybıyla sonuçlanabilir. Çocukluk çağında akut ve kronik toksisite, geç toksisiteye oranla daha azdır.

3. Geç toksisite (Geç başlangıçlı kronik progresif kardiyomiyopati):

Antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından sonraki bir yıldan daha uzun sürede görülür. Çocukluk çağında en sık görülen formdur [16]. Erişkinlerde erken dönemde kardiyotoksisite saptanmaksızın geç toksisite görülmesi nadirdir. Akut ve kronik kardiyotoksitesi olan hastalarda iyileşmeyi takiben latent bir periyodun ardından görülebileceği gibi tedavinin kesilmesinden 20 yıl sonra öncesinde herhangi bir semptom olmaksızın "de novo" olarak da gelişebilir. Asemptomatik hastalarda yapılan çalışmalarda %23 oranında sistolik kardiyak fonksiyon bozuklukları, %80 oranında egzersiz testlerinde bozukluklar saptanmıştır. Çocuklarda kardiyotoksitenin daha sık görülmesi gelişim periyodundaki

miyokardın ciddi şekilde etkilenmesinin yanı sıra, çocukların daha uzun süreli izlem şansına sahip olmalarından kaynaklanabilir.

Antrasiklin alan hastalar Tablo 2’de gösterildiği gibi kardiyotoksisite gelişim sürecine göre 1991’de Lipshultz tarafından altı gruba ayrılmıştır [17]. Çocukluk çağında antrasiklin tedavisi alan ve uzun süreli izlem şansına sahip olan hastaların %65’i grup V ve VI’ya dahil olmaktadır.

Tablo 2. Antrasiklin alan hastaların kardiyotoksisite gelişim sürecine göre gruplandırılması

Grup I	Tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonraki izlem periyodunun ilk iki yılında (ilgili kaynakta tedavi periyodu ve takip eden ilk iki yılda görülen kardiyotoksisite erken başlangıçlı kardiyotoksisite olarak adlandırılmıştır) herhangi bir kardiyak disfonksiyon bulgusu olmayan hastalar
Grup II	Akut geçici kardiyak anomalileri olan fakat sonradan normale dönen hastalar
Grup III	Tedavi sırasında akut kardiyak disfonksiyon bulguları olan ve progresyon gösteren hastalar
Grup IV	Erken ve geç dönemde kardiyak disfonksiyon bulguları olmayan hastalar
Grup V	Geç dönemde kardiyak disfonksiyon bulguları ortaya çıktığı halde stabil klinik tabloyla başvuran hastalar
Grup VI	Geç başlangıçlı progresif kardiyak disfonksiyon bulguları olanlar

2.1.4. Kardiyotoksisitede Risk Faktörleri

1. Kümülatif doz: Antrasiklin kardiyotoksisitesinde ilacın kümülatif dozu ile toksisite arasındaki ilişki net olarak tanımlanmıştır. Standart üç haftalık aralarla uygulanan çoğu kemoterapi rejiminde toksisite riski kümülatif doz 450

mg/m² olana dek düşüktür [18]. 550 mg/m²'den düşük dozlarda konjestif kalp yetmezliği gelişme riski %0,1 - 7 iken, 600 mg/m²'de %15, 700 mg/m²'de %30, 1000 mg/m²'de %50'ye ulaşmaktadır [6, 19].

Von Hoff'un 3941 hastalık serisinde kümülatif doz 500 mg/m² üzerine çıkıldığında kardiyotoksisite gelişme hızının önemli derecede arttığı belirtilmişse de Swain'in MD Anderson Kanser Merkezi'yle birlikte sundukları çalışmada ise bu kümülatif dozun 450 mg/m² gibi daha düşük bir değerde olduğu belirtilmiştir [19, 20]. Bununla birlikte 40 mg/m² total dozda konjestif kalp yetmezliği gelişen hastalar rapor edildiği gibi 5 g/m² ilaç uygulamalarından sonra bile kardiyak patoloji saptanmamış olgular da bulunmaktadır [21]. Mevcut veriler kardiyak toksisite gelişiminde bireysel duyarlılığının önemli olabileceğini göstermektedir.

Daunorubisin için güvenli maksimum doz sınırı 900 mg/m², epirubisin için 900 – 1000 mg/m² olarak rapor edilmiştir [18]. İdarubisin için klinik kardiyak toksisitenin 220 mg/m² kümülatif dozlarda çok düşük olduğu bildirilmekle birlikte güvenli maksimal dozlar henüz belirlenememiştir. Tablo 3'te antrasiklinlerin potansiyel kardiyotoksik dozları gösterilmiştir.

Kümülatif ilaç dozu erken kardiyotoksisitede olduğu kadar geç kardiyotoksisitede de belirleyici bir faktördür. Lösemi tanısıyla antrasiklin tedavisi uygulanan çocuklarda, tedavi kesiminden 15 yıl sonraki ekokardiyografik çalışmalarda 228 mg/m² ortalama antrasiklin uygulananımla hastaların %65'inde ardyükün arttığı veya kontraktilitenin azaldığı, bazen her ikisinin de birden etkilendiği gösterilmiştir. Daha uzun süreli izlemlerde sol ventrikül kas kitlesinde,

diyastol sonu çapta ve duvar kalınlığında azalma ve fraksiyonel kısalmada yetersizlik ile birlikte restriktif kardiyomiyopatiye progresyon grlmektedir.

Fizyolojik gelişim süresinde sol ventrikül diyastol sonu çapı somatik büyümeyle orantılı olarak artar. Bu büyümede duraksama sol ventrikül çapında ve duvar kalınlığında azalmaya neden olur. Sonuçta küçük ve vct yüzeyine göre yetersiz, ince duvarlı bir sol ventrikülün kasılma gücü azalmaktadır.

Tablo 3. Antrasiklinler ve radyoterapi için potansiyel kardiyoksisite

Tedavi	Toksik doz aralığı	Risk faktörleri	Kısa dönem toksisite	Uzun dönem toksisite
Antrasiklinler		Total kümülatif doz	Miyokard	LV
Doksorubisin	$\geq 300 \text{ mg/m}^2$	İlaç verildikten sonra geçen süre	kasılmasında azalma	disfonksiyonu
Danuorubisin	900 mg/m^2	Eşlik eden	LV yetmezliği	Restriktif KMP
Epirubisin	$900-935 \text{ mg/m}^2$	mediastinal radyoterapi	Miyokard enfarktüsü	Dilate KMP
İdarubisin	223 mg/m^2	4-5 yaşıtan küçük olma Kız cinsiyet	perikardit miyokardit Ani kardiyak lm Aritmiler EKG değişıklilikleri	Konjestif KY
Radyoterapi (Mediasten/toraks)	Total doz > 30 Gy Kardiyotoksisite 5 Gy* dozdan itibaren bildirilmektedir.	Total doz Fraksiyonel doz ($\geq 2 \text{ Gy/gün}$) Hacim Maruziyet sonrası geçen süre Radyasyon tipi Kemoterapi kardiyotoksisitesinin eşlik etmesi	Perikardit Plevral efüzyon Spesifik olmayan EKG değişıklilikleri	

(*Gy: Gray; Radyasyon enerji dozu)

2. İlacın uygulanım şeması: Erken ve geç kardiyotoksisitede önemli bir faktör ilacın uygulama şemasıdır. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitede kümülatif ilaç dozunun yanı sıra en yüksek plazma konsantrasyonu da belirleyici bir faktördür. Buna karşılık anti tümöral etki doğrudan ilaç dozuna bağlıdır. Doksorubisin infüzyonu dozla ilişkili olarak periferel venöz histamin konsantrasyonunu arttırmaktadır. İlacı bağı bu etkiler en yüksek plazma konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgulardan hareketle standart üç haftalık aralarla uygulanan total doksorubisin dozu haftalık dozlara bölünerek plazma konsantrasyonu azaltılmış ve ilacın anti tümöral aktivitesinde herhangi bir değişiklik yaratmaksızın kardiyomiyopati sıklığının azaldığı belirlenmiştir[22]. 15 - 30 dakikalık kısa infüzyonlar 48 - 96 saatlik infüzyonlarla karşılaştırılmış ve endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde infüzyon hızlarının azaltılmasının kardiyak toksisite bulgularını azalttığı rapor edilmiştir [23]. Krischer ve arkadaşları ise, tek uygulamada 50 mg/m²'nin üzerindeki dozların erken klinik toksisite gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [24].

3. Cinsiyet: Kızlar antrasiklin tedavisine bağı erken ve geç kardiyak toksisiteye erkeklerden daha duyarlıdır. Kardiyotoksiste için cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Erken kardiyotoksiste için bu risk iki kat fazladır [24]. Benzer şekilde geç dönemde de miyosit hasarının bir göstergesi olan ventrikül kontraksiyonun azalması kız çocuklarında daha sık rastlanan bir bulgudur [17]. Kız ve erkekler arasındaki bu farklılığın vücut kompozisyonundaki değişikliklerden kaynaklandığı iddia edilmektedir. Antrasiklinlerin yağ dokusu tarafından absorpsiyonu azdır. Aynı ölçüdeki vücut yüzeyine sahip kızlarda yağ

dokusu erkeklere oranla fazladır. Bu nedenle eş değer dozlarda doksorubisin uygulamasını sonrasında ilacın kalp gibi non adipoz dokularda konsantrasyonu daha yüksek olmaktadır [25]. Benzer şekilde artmış yağ dokusu ilacın klirensini de azaltarak toksisiteye katkıda bulunmaktadır. Ayrıca kızlarda çoklu ilaç direncine yol açan P glikoprotein geninin ekspresyonunun farklı olması ilacın farmakokinetiğini ve klirensini etkileyerek toksisite artışına yol açabilir.

4. Yaş: Antrasiklin tedavisinin uygulandığı yaş, ilaç toleransını etkileyen önemli bir faktördür. Küçük çocuklarda ve yaşlılarda daha düşük kümülatif dozlarda kardiyotoksisite gelişim riski artmıştır [26]. Genel olarak dört yaşın altındaki çocuklar ve altmış beş yaşın üzerindeki erişkinler yüksek risk grubundandır [6]. Çocukluk çağında akut lösemi ve osteosarkom nedeniyle antrasiklin alan hastalarda tedavinin tamamlanmasından ortalama 8,1 yıl sonra yapılan değerlendirmede tanı yaşının küçük olmasının ekokardiyografik olarak saptanan sol ventrikül duvar kalınlığı, kas kitlesi ve fraksiyonel kısalmada azalma ve ardyükte artış gibi patolojiler için belirleyici bir faktör olduğu saptanmıştır [27]. Lipshultz ve arkadaşlarının çalışmalarında tanı yaşının dört yılın altında olmasının özellikle ardyük artışı için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır [17].

Çocukların fizyolojik gelişim sürecinde kardiyak büyüme somatik büyümeye paralel olarak sürmektedir. Bu evrede miyositlerin hasarlanması uzun dönemde kardiyak büyüme potansiyelini etkileyecektir. Altı aylık bir çocukta erişkine eşit sayıda miyosit bulunur. Bu yaştan sonra miyokardiyal büyüme miyositlerin boyutunda artışla sağlanır. Doksorubisine bağlı miyokard hasarı veya

ölümü sonucu geri kalan miyokard hücreleri boyut artışıyla kompanzasyona giderler. Miyokardiyal büyümenin inhibisyonu sol ventrikülün küçük kalmasıyla sonuçlanır [28]. Bununla birlikte, çocuklarda pubertal dönemde değişen vücut yağ kompozisyonuna bağlı olarak kardiyotoksisite riskinin arttığı bildirilmektedir. Küçük çocuklarda da vücut yağ oranının erişkinlere göre yüksek olmasının kardiyotoksisite riskini arttırdığı bildirilmektedir [25].

5. Antrasiklin tedavi öncesinde kardiyak patolojilerin varlığı: Önceden mevcut kalp hastalığı ya da hipertansiyon doksorubisin toleransını azaltmaktadır. Yapılan çoğu çalışmada kardiyak patolojisi bulunan olgular doksorubisin verilmeyerek çalışma dışı bırakıldığından bu gruptaki hastaların uzun süreli izlem sonuçlarına ait yeterli veri bulunmamaktadır [12, 29].

6. Nutrisyonel durum: Kardiyotoksisite gelişiminde major bir risk faktörü olmasa da malnütrisyonun doksorubisinin toksisitesini potansiyalize ettiği düşünülmektedir [29].

7. Diğer sitotoksik ilaçların birlikte uygulanımı: Çeşitli kemoterapötiklerin doksorubisinle eş zamanlı uygulanımının kardiyotoksisiteyi potansiyelize ettiği bildirilmektedir. Siklofosfamid, busulfan, sisplatin, etoposid, aktinomisin - D, melfalan, vinkristin, bleomisin, amsakrin, mitomisin C, metotreksat ve dakarbazinin eş zamanlı kullanılmalarının etkileri az sayıdaki hasta serilerinde rapor edilmiştir [11, 29].

8. Konkomitant radyoterapi: Radyoterapi genellikle hematolojik ve solid tümörlerde çok ilaçlı kemoterapi rejimleriyle kombine olarak uygulanır[26].

Radyoterapinin antrasiklinlere bağlı erken ve geç kardiyotoksisiteye katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Erişkinlerde kemoterapi ile kombine uygulanan mediastinel radyoterapinin kardiyotoksisite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda ise henüz kesin bir veri yoktur[30]. Özellikle erken dönemde, kalbin radyoterapi alanı içine girdiği uygulamalarda dahi riski belirgin olarak arttırmadığı bildirilen yayınlar olsa da riskine dikkat çeken çalışmalar da mevcuttur [11, 24]. Bununla birlikte geç kardiyotoksisiteyle ilgili yeterli veri yoktur [26].

9. Irk: Erken semptomatik kardiyotoksisitenin siyah ırkta daha sık grldğu bildirilmektedir [24]. Bununla birlikte siyah ırkta antrasiklinle ilişkisiz olarak kardiyomiyopati sıklığının beyaz ırka oranla 2 - 3 kat yüksek bulunması yorumu güçleştirmektedir [29].

10. Trisomi 21: Krischer ve arkadaşlarının çalışmasında Trisomi 21’li çocuklarda erken başlangıçlı kardiyotoksisite riskinin arttığı saptanmıştır [24]. Bu çalışmada konjenital kardiyak malformasyonlu hastaların çalışma dışında bırakılması nedeniyle kardiyotoksisite riskini arttıran faktörlerin hipotiroidi ve hipotonisiteye sekonder tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu ve trakeomalazi gibi bu gruptaki çocuklarda eşlik eden anomalilerin olduğu vurgulanmaktadır.

11. İzlem süresi: Özellikle ocukluk ağı kanserlerinde uzun süreli yaşam şansına sahip olan hastalarda izlem sresinin uzunluğu geç başlangıçlı asemptomatik kardiyotoksisite için major bir risk faktörüdür [31]. Bu alışma grubunda tedavi kesiminden sonraki ilk altı yılda stabil kalan parametreler on bir

yıl sonraki değerlendirmede progresif olarak bozulmuş, ilk değerlendirmede saptanan patolojiler ise artarak devam etmiştir. On yıldan kısa süreli izlenen hastalarda ekokardiyografik ölçümlerle saptanan kardiyak disfonksiyon oranı %18 iken on yıldan uzun süreli izlenenlerde %38'e çıkmaktadır. Bu patolojilerin %50'sini orta veya ciddi kardiyak anormallikler oluşturmaktadır. EKO bulgularının yanı sıra ventriküler taşikardi ve fibrilasyon, ikinci derece kalp blokları gibi aritmiler ve ani ölümler çocukluk yaş grubunda rapor edilen geç kardiyak yan etkiler arasındadır. Erişkin yaş grubunda ise yaşla birlikte sıklığı artan diğer kardiyak patolojilerin de antrasikline bağlanması kardiyotoksisite sıklığının yanlış olarak yüksek oranda bildirilmesine neden olmaktadır.

CBR3 (karbonil redüktaz 3 geni) V244M polimorfizmi çocukluk çağı kanserleri nedeniyle izlemde olan antrasikline bağlı kardiyak yetmezlik riskini belirlemektedir. İnsan miyokardındaki sitozolik karbonil redüktazlar antrasiklinlerin karbonil zincir ucundan indirgeyerek alkol metabolitleri (dokсорubisinol, daunorubisinol vb.) oluşturlar. Kardiyotoksik antrasiklinlerin alkol metabolitlerinin intrakardiyak oluşturulması mekanizması sonucu çocuklarda konjestif kalp yetmezliği gelişimiyle bu polimorfizmin etkisi gösterilmiştir [32].

Kardiyomiyosit hasarının mikroskopik patolojisine bakıldığında miyofibriler kayıp, fibrozis ve vasküler dejenerasyon olarak göze çarpmaktadır. Elektron mikroskopik özellikleri olarak miyofibril demetlerinin azalması, miyofibril lizisi, mitokondri şişmesi ve fibril yapısında Z band distorsiyonu görölmektedir. Billingham derecelendirme skalasına göre yapısal anormalliğe

göre 0-3 arasında skorlama geliştirilmiştir. Bu değişiklikler de total antrasiklin dozuna göre değişiklik göstermektedir [33].

2.1.5. Diğer Alkilleyici Ajanlar

Siklofosamid: Siklofosamidin ilk dozundan 1-10. günler içerisinde kardiyotoksisite tanımlanmıştır. Genellikle kemik iliği nakli öncesi hazırlık rejiminde kullanılan miyeloablatif yüksek dozlarda oluşmaktadır. Direk endotel hasarı, toksik metabolitlerin ekstrasvasyonu, kardiyomiyosit hasarı, ödem mekanizmalarıyla toksik etki yarattığı bilinmektedir. Ek mekanizma olarak koroner vazospazm sonucu miyokard iskemisine neden olduğu bilinmektedir [34].

İfosamid: İlk doz sonrasında 6-23. günler arasında kardiyotoksisiteye neden olması özellikle erişkinlerde tanımlanmıştır. Siklofosamide benzer mekanizmalarla toksik etki göstermektedir. Ayrıca nefrotoksik olduğundan glomerüler filtrasyon hızının azaldığı durumlarda kardiyotoksisitesi artmaktadır [11].

Sisplatin: İnfüzyon sırasında veya verildikten aylar sonra elektrokardiyografik değişiklikler yanı sıra miyokard infarktüsü gibi toksik etkiler gösterebilmektedir. Renal tübüler hasara ikincil olarak elektrolit dengesizlikleri görülebilmekte ve bu nedenle de koroner vazospazma yol açabilmektedir [34].

Amsakrin: Çocuklarda akut kardiyotoksisiteden sorumlu olduğu bilinmektedir. Kardiyak ileti bozuklukları sonucunda ciddi elektrokardiyografik değişikliklere neden olabilmektedir. Uygulandıktan sonraki üç günle ikinci hafta arasında kalp yetmezliğine neden olabilmektedir.

Sitarabin: Yüksek doz uygulanma sonrasında immün aracılı mekanizmayla nadiren de olsa akut kardiyotoksisiteye neden olduğu bilinmektedir [34].

Paklitaksel: Taksel grubunun en sık yan etkilerinden birisi asemptomatik bradikardi yapmalarıdır. Paklitakselin doksorubisin kardiyotoksisitesini artırdığı bilinmektedir. Şu ana kadar kümülatif toksisitesine ait kanıt gösterilmemiştir. Toksik etkisinden histamin salınımı ön planda sorumlu tutulmaktadır.

2.1.6. Diğer Kemoteröpatik Ajanlar

Etoposid, tenoposid, vinkristin, vinblastin, busulfan ve interlökin 2 gibi ajanlara ait kısa dönem toksisite tanımlanmıştır. İnterferon α -2A hipo- veya hipertansiyona, aritmilere ve miyokard iskemisine neden olmaktadır. İnterferon α ve interlökin 2 kronik kardiyomiyopatiye yol açabilmektedir [34]. Bleomisin, dakarbazin, metotreksat ve diğerlerinin (örn. klofarabin, flourourasil, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab, dasatinib, lapatinib, trastuzumab imatinib desilat, sunitinib, nilotinib, sorafenib, vorinostat, talidomid, lenalidomid) potansiyel kardiyak yan etkileri bulunmaktadır. Ancak çocukluk çağı hastalıkları rejiminde sık kullanılan ajanlar olmadığından çalışmanın amacından ve hedefinden uzak kalmaktadır.

Radyasyon: Mediastinal veya torasik bölgeye uygulanan radyoterapi kardiyak disfonksiyona neden olabilmektedir. Özellikle Hodgkin lenfoma olmak üzere birçok tümörde kullanılmaktadır. Ortalama 5 Gray (Gy) radyasyon dozunu aşmış kullanımlarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı, 15 Gy üzerinde maruziyette ise konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, perikardiyal,

valvüler hastalıkların iki kattan altı kata kadar riskinin arttığı gösterilmiştir [35]. Radyasyonun meydana getirdiği hasarda fibrozis en önemli mekanizmadır.

2.1.7. Kardiyotoksisiteye Yönelik Önlemler ve Tedavi

2.1.7.1. Kümülatif ilaç Dozlarının Sınırlandırılması

Kardiyotoksisitenin önlenmesinde ilk basamaktır. Çocuk onkolojide çoğu kemoterapi protokolünde antrasiklinler için kümülatif doz 450 - 550 mg/m²'de sınırlandırılmıştır. Bununla birlikte antrasiklin kardiyotoksisitesini arttıran diğer kemoterapötik ilaçlar, radyoterapi uygulamaları ve bireysel farklılıklar da göz önüne alındığında güvenli doz sınırı belirlemek zordur yoktur [19].

2.1.7.2. Kemoterapi Uygulanım Şemalarında Değişiklikler

Doksorubisin ile ilgili çalışmalarda 48 - 96 saatlik infüzyonların kardiyotoksik etkisinin kısa süreli infüzyon şemalarına oranla daha düşük olduğu bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda bir dozda uygulanan ilaç miktarının da kardiyotoksisite riskini belirleyici olduğu savunulmakta ve üç haftada bir uygulanacak dozun haftalara bölünerek verilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte çocukluk yaş grubunda uzun süreli infüzyon şemalarında ilacın anti-tümöral etkisinin %100 korunduğuna ve geç kardiyak yan etkilerin azaltıldığına ait geniş hasta serilerini içeren çalışmalar yoktur[23]. Ayrıca uzun süreli infüzyonların hastanede kalış süresini uzatmaları veya uygulamalarda taşınabilir venöz pompa gerektirmesi dezavantajlarıdır.

2.1.7.3. Alternatif Antrasiklin Analoglarının Kullanılması

Yapısal olarak doksorubisin ve daunorubisine benzer olan semi sentetik analoglardan epirubisin, idarubisin, esorubisin ve aktorubisin gibi ilaçlar kardiyotoksisiteyi azaltmak amaçlı kullanılmıştır. Özellikle doksorubisinin etki spektrumuna benzer nitelikteki epirubisinle ilgili çalışmalar kardiyotoksisitenin daha az olduğunu desteklemekle birlikte çocuk yaş grubunda anti - tümöral etki potansiyelinin eş değer olduğunu gösterir yeterli veri yoktur [8]. Diğer antrasiklin türevleri ve mitoksantronla ilgili çalışmalarda kardiyak yan etki riski ile ilgili sonuçlar çelişkili olup çocukluk yaş grubu içinde geniş klinik uygulama alanı bulamamışlardır [9].

2.1.7.4. Kardiyoprotektanlar

Hücreyi serbest radikal zedelenmesine karşı koruyan ajanların kullanılması: Kardiyotoksisiteden sorumlu primer mekanizmanın serbest oksijen radikalleri aracılı hücre hasarı olması nedeniyle anti-oksidan maddelerin kardiyoprotektif etki göstereceği düşünülmüştür. N-asetil sistein, oksipurinol, selenyum, vitamin A ve E gibi anti-oksidanlarla hayvan deneylerinde başarılı sonuçlar elde edildiyse de insan çalışmalarında etkisiz oldukları gösterilmiştir [36]. Uzun zincirli yağ asitlerinin transport ve β -oksidasyonunda görev alan karnitinin antrasiklinlerle kombine kullanımının kardiyak yan etkileri azaltacağına ait bilgiler mevcutsa da yeterli klinik destek bulamamıştır. Diğer bir anti - oksidan etkili ilaç olan probukol sıçanlarda kardiyoprotektif etki göstermekle birlikte insanlar üzerinde etkin olduğuna dair veri yoktur. Koenzim Q10'la ilgili lösemi ve

lenfomalı çocuklarda yapılan araştırmaların sonuçları başarılı olmakla birlikte hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle rutin klinik uygulamalara girememiştir [37]. Amifostin serbest radikal hasarına karşı koruyucu olan bir inorganik tiyofosfat bileşidir. Temelde radyoprotektif bir ajan olmakla birlikte özellikle alkileyici ajanların ve sisplatinin hematolojik, renal ve nörolojik toksisitelerine karşı kullanılmıştır [37]. İlacın aktif formu olan WR - 1065 normal hücre membranında bağlı bulunan fosfataz enzimi aracılığıyla fonksiyonel hale geçerek böbrek, akciğer, kalp ve karaciğerde yüksek konsantrasyonlara ulaşır. WR - 1065 serbest oksijen radikalleri ve süperoksit anyonuna karşı sitoprotektif etki göstermektedir. İn-vitro ve in-vivo fare deneylerinde daunorubisin ve doksorubisine karşı sitoprotektif etki göstermesine rağmen aynı etki mitoksantronda görülmemektedir [37]. Anti-oksidan ajanların antrasiklin kardiyotoksitesini önlemede etkinliği konusunda çocukluk yaş grubunda yeterli çalışmaların olmayışı kullanımlarını sınırlamıştır.

şelatörler: Antrasiklin kardiyotoksitesinde rolü olan ilaç - metal kompleksi oluşumundan yola çıkılarak ilk kez 1974 yılında üretilen razoksan (ICRF - 159) ile yapılan fare deneylerinde ilacın kardiyak hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Suda çözünürlüğü dört kat fazla olan razoksan enantiomeri deksrazoksan (ICRF - 187) ile yapılan çalışmalarda antrasiklinlerin anti-tümöral etkisini azaltmaksızın kardiyak yan etkilerini önlediği saptanmıştır [37].

Deksrazoksan, ilaç - metal kompleksine bağlanarak serbest oksijen radikallerine bağlı hasarı azaltmaktadır. Deksrazoksan Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk "Food and Drug Administration (FDA)" onayı alan

kardiyoprotektiftir. Antrasiklin içeren kemoterapi protokolü uygulanan meme kanserli kadınlarda 300 mg/m²'nin üzerindeki kümülatif dozlarda önerilmektedir [38, 39]. Deksraksozanın yapısal olarak antrasiklinlere benzer bir ilaç olan mitoksantronun kardiyotoksik etkisine yönelik koruyucu özelliği yoktur. Doksorubisin ve epirubisin alan hastalarda deksrazoksan/antrasiklin oranının 10/1 olması önerilmektedir [39]. Çocuklarla ilgili çalışmalarda kardiyotoksisite paterninin erişkinlerden farklı olması ve daha düşük kümülatif dozlarda ortaya çıkabilmesi nedeniyle antrasiklin tedavisiyle eş zamanlı uygulanması önerilmekteyse de bu yaş grubu için uygulananın gerekliliğine ait kesin veri yoktur. Wexler ve arkadaşlarının yumuşak doku ve Ewing sarkomlu çocuklar üzerinde yaptıkları kontrollü çalışmada, antrasiklinle eş zamanlı deksrazoksan uygulanan grupta kardiyotoksisite oranı (sırasıyla %22, %67) kontrol grubuna oranla belirgin düşük saptanmıştır [40]. Çalışmada iki grup arasında kemoterapi yanıtı, olaysız ve genel sağ kalım ve non-kardiyak yan etkiler yönünden anlamlı fark bulunmadığı bildirilmektedir. Bununla birlikte çocuk yaş grubunda deksrazoksanla ilgili geniş kapsamlı klinik çalışmaların ve uzun süreli izlemlerin yokluğu ilacın kullanımını kısıtlamıştır. Deksraksozanın en önemli ve doz sınırlayıcı yan etkisi miyelosupresyondur. Özellikle 20/1 oranında kullanıldığında kemoterapötiklerin yarattığı miyelosupresyonu belirgin olarak arttırmaktadır. İlacın diğer yan etkisi uzun süreli uygulanımı sonrası topoizomeraaz II enzim inhibisyonuna sekonder akut miyeloid lösemi geliştirme riskidir [37]. Antrasiklinlerin de aynı mekanizmayla akut miyeloid lösemi yapıcı etkisi

bilinmekte olup iki ilacın birlikte kullanımı durumunda sekonder lösemi gelişme riskinin artacağı düşünülmektedir.

2.1.7.5. Tedavi

Antrasiklinlere bağlı kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği konvansiyonel tedavilere yanıtıdır. β -blokörler, anjiotensin”converting” enzim inhibitörleri özellikle dilate kardiyomiyopatili olgularda semptomatik tedavide yarar sağlamaktadır. Çocukluk çağında metoloprolol klinik yanıtın iyi olduğu bildirilmektedir. Tedaviye yanıtı vakalarda uygulanan kardiyak transplantasyonların sonuçları özellikle çocukluk yaş grubunda umut vericidir.

2.2. Sol Ventrikül Yapısı ve Fonksiyonu

Sol ventrikül septum ve serbest lateral duvar yapılarından oluşur. Sol ventrikülde kas demetleri apeksten bazale doğru spiral bir seyir gösterir ve birbirini çarpazlayan tabakalar oluştururlar. Bu düzenin sonucu olarak daha sonra ayrıntılı olarak belirtileceği üzere sistolde kanın sol ventrikül çıkışına doğru itilmesini sağlayan kıvrılma ve burkulma şeklinde kasılma olurken, diyastol sırasında ise kanın adeta bir girdap oluşturarak sol ventriküle dolması sağlanır.

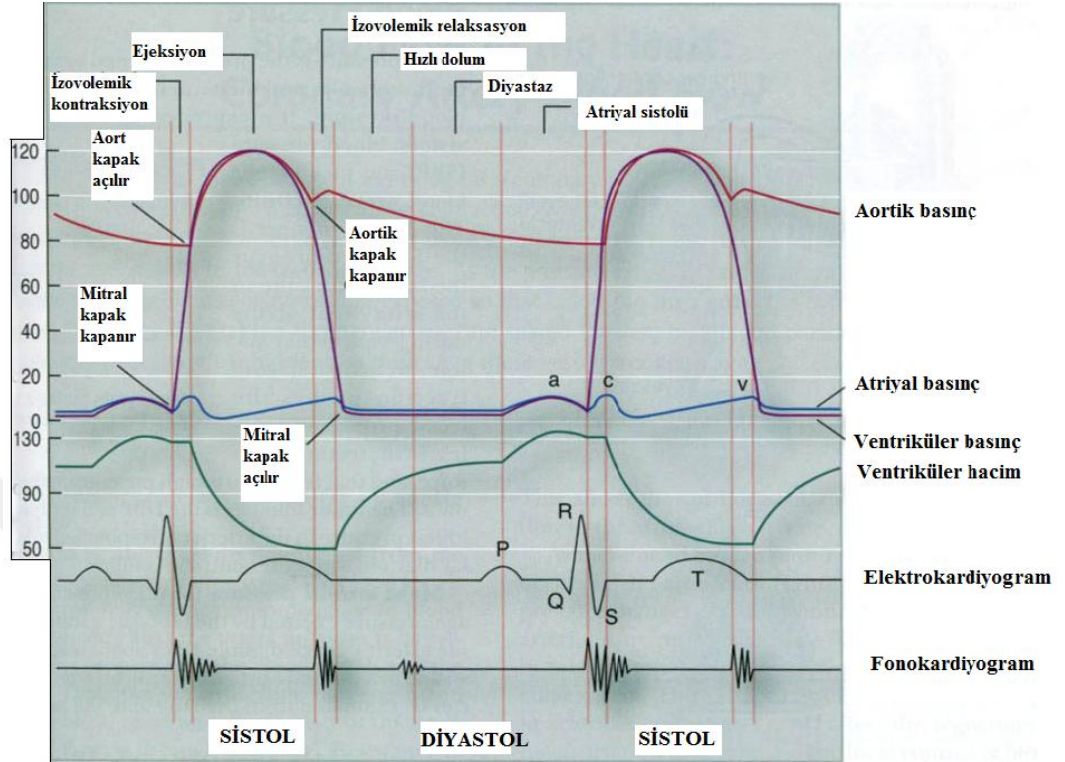
Serbest lateral duvar bazalde kalın olup apekse doğru giderek incelik. Apikal ince nokta olarak adlandırılan apeksin ucu en fazla 1-2 mm kalınlıktadır. Aksine müsküler septum ise sağ ventriküler septal bandın yapışması nedeniyle orta kısımda en kalındır. Sağ ventrikülde olduğu gibi sol ventrikül septal yüzeyi kabaca bir üçgen şeklindedir. Ventriküler apekte küçük dar trabekülasyonlar

mevcuttur, ayrıca septal yüzeyin yarısında ince trabekülasyonlar vardır. Bazale doğru septum düzdür ve bu bölgede subendokardiyal olarak sol dal seyreder. Membranöz septum aortik kapağın sağ posterior komissürü altında yerleşir.

Triküspit septal lifletin membranöz septumun ortasına doğru yapışması nedeniyle membranöz septumun atriyoventriküler ve interventriküler komponentleri vardır. Morfolojik sol ventrikül; girim (inlet), apikal trabeküler ve çıkım (outlet) kısımlarından oluşur. İnlet kısmı mitral kapak lifletleri ve papiller kasları çevreleyip destekler. Subaortik çıkım yolu mitral kapağın aortik lifleti ile sol ventrikül septal duvarını birbirinden ayırır. Trabeküler kısım papiller kasların altından başlayıp ince apikal noktaya doğru uzanır. Trabekülasyonlar sağ ventriküle göre daha incedir ve septal yüzey düzdür. Outlet kısmı sağ ventriküle göre daha kısadır. Sol ventrikül çıkım yolu, septumun üst kısımları, anterobazal serbest duvar ve anterior mitral liflet tarafından oluşturulur.

2.3. Sistolik ve Diyastolik Evreler

Kalp döngüsü temel olarak ventriküllerin dolması ve hemen öncesinde gevşemeye başladığı dönemi içeren diyastol ile kontraksiyonu ve kanın ventriküllerden atılmasını içeren sistolden oluşur. Bu evreler ilk olarak Wiggers tarafından tanımlandığı için Şekil 2’te gösterildiği gibi Wiggers döngüsü adı da verilir.



Şekil 2. Wiggers döngüsü

Her döngü sinüs düğümünde bir aksiyon potansiyelinin kendiliğinden oluşması ile başlar. Depolarizasyonun atriyaumlara yayılması ile “P dalgası” oluşur ve bunu atriyaumların kasılması izler. P dalgasından sonra ventriküler depolarizasyonu gösteren”QRS kompleksi” oluşur. Ventrikül depolarizasyonu ile birlikte ventrikülerin kasılması sonucunda ventrikül basınçlarında yükselme olur. Dolayısıyla QRS kompleksi ventrikül sistolünün başlangıcından çok kısa süre önce oluşur. T dalgası ventrikül kas liflerinin gevşemeye başladığı ventriküler repolarizasyonunu gösterir ve ventriküler kontraksiyonun bitmesinden hemen önce oluşur. Büyük venler yoluyla atriyaumlara taşınan kanın yaklaşık %80’i atriyaumlar kasılmadan önce atriyaumların içinden geçip doğrudan ventriküllere akar. Bunu izleyen atriyaum kasılması, genellikle ventriküllerin dolumunun geri

kalan %20'sinden sorumludur. Kalp döngüsü dönemlere ayrılarak incelenecek olursa;

2.3.1. İzovolemik Relaksasyon (İVR) Dönemi

Bu dönem aort kapağının kapanmasıyla başlar. Ventriküllerin sistolün sonunda aniden gevşemeye başlaması, hem sağ hem de sol ventrikül içi basınçların hızla düşmesine ve semilunar kapakların kapanmasına neden olur. Bunu izleyen 0.03-0.06 saniye süresince ventrikül hacmi değişmediği halde, ventrikül kasının gevşemeye devam etmesi “izovolemik relaksasyon dönemini (İVR)” oluşturur. Bu dönem sırasında ventrikül basınçları hızla diyastoldeki düşük değerlere geriler ve AV kapaklar açılır.

2.3.2. Ventriküllerin Dolması

Bu dönem atriyoventriküler kapağın açılmasıyla başlar. Ventrikül sistolü sırasında kapalı olan atriyoventriküler kapaklar nedeniyle kan atriyumlarda birikir ve sistolün sona erip, ventrikül basıncının düşmesiyle birlikte biriken kan hızla ventriküllere dolar. Buna ventriküllerin “hızlı dolma evresi” denir. Bu evre 60 ms kadar sürer. Hızlı dolma dönemi diyastolün ilk üçte birlik kısmını kapsar.

2.3.3. Diyastazis Dönemi

Bu dönemde sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir.

Bu dönemin sonuna doğru sinüs düğümünden bir uyarı çıkar. EKG’de görülen P dalgası buna işaret eder.

2.3.4. Geç Doluş Evresi

P dalgasına cevap olarak atriyum sistolü ortaya çıkar. Diyastolün son üçte birlik kısmı olan bu evrede ventriküllerin doluşunun %20’sinden sorumlu olan atriyumların kasılması gerçekleşir.

2.3.5. İzovolemik Kontraksiyon (İVK) Dönemi

Ventriküller kasılmaya başladıktan hemen sonra, ventrikül basıncı yükselir ve AV kapakların kapanmasına neden olur. Bu andan itibaren ventriküllerin semilunar kapakları iterek açmalarına yetecek kadar basıncı oluşturmaları için 20-30 ms daha gerek vardır. Dolayısıyla bu süre içerisinde ventriküllerde kasılma olur ancak boşalma olmaz.

2.3.6. Fırlatma (Ejeksiyon) Dönemi

Sol ventrikül basıncı 80mm Hg ve sağ ventrikül basıncının ise 8mm Hg’nın üzerine çıkmasıyla semilunar kapaklar açılır. Kanın yaklaşık %70’i fırlatma döneminin ilk üçte birlik kısmında ve geri kalan %30’u ise sonraki üçte ikilik dönemde boşalır. İlk üçte birlik döneme”hızlı fırlatma”, son üçte ikilik döneme ise”yavaş fırlatma” dönemi adı verilir.

2.4. Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Ölçümleri

Ekokardiyografik görüntüleme yönteminde kardiyovasküler sistemin yapısal, fonksiyonel ve hemodinamik durumunu değerlendirebilmek için yüksek frekanslı ses dalgaları (2-7,5 MHz) kullanılmaktadır. Diagnostik ultrasonografi en az 2 MHz frekansa ihtiyaç duyar, ses frekansı arttıkça ses dalgasının vücut içinde ilerleyebildiği mesafe azalır. Ancak görüntü rezolüsyonu frekans arttıkça iyileşmektedir. Ekokardiyografi ile kalbin iki boyutlu, M-mod, Doppler ve doku Doppler tekniği ile görüntülenmesi sağlanır.

2.4.1. İki Boyutlu ve M-Mod Ekokardiyografi

Gerçek zamanlı iki boyutlu ekokardiyografi kalbin morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmesi için temeldir. İki boyutlu görüntüler ve M-mod ile kardiyak ölçümler, alan hesaplamaları, hacim ölçümleri yapılabilir. Aynı zamanda iki boyutlu ekokardiyografi, Doppler ve renkli akım görüntülemeleri için gerekli görüntüleri sağlar.

M-mod ölçümlerinden hesaplanan sistolik ve diyastolik sol ventrikül fonksiyon incelemeleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tek boyutlu olarak analiz imkanı sağlayan M mod tekniğinde sol ventrikül kısalma fraksiyonu (KF) geleneksel olarak ölçülmektedir [41].

$KF\% = (LVED\checkmark - LVE S\checkmark) / LVED\checkmark \times 100$ formülüyle hesaplanır. Normal değerleri %28-44 arasında kabul edilmektedir. (LVED $\checkmark$ =Sol Ventrikül End Diyastolik Çapı)

Kısalma fraksiyonuna benzer şekilde $(LVEDa-LVESa)/LVEDa$ formülüyle fraksiyonel alan da ölçülebilmektedir. (LVEDa=Sol Ventrikül End Diyastolik Alanı) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ventriküler fonksiyonun ölçülmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. $LVEF(\%) = (LVEDV - LVESV)/LVEDV \times 100$ formülüyle hesaplanır [42] (LVEDV=Sol Ventrikül End Diyastolik Hacmi).

İki boyutlu ekokardiyografi ile hacim hesaplanmasında birçok formüller olsa da bugün için en çok kullanılan Simpson kuralı veya diğer adıyla diskler kuralıdır. Yöntemin temeli, ventrikülü bilinen kalınlıktaki dilimlere ayırmaktır. Sol ventrikül boşluğunun şekli düzgün ise az sayıda dilim yeterlidir. Aksi halde, hacmin doğru hesaplanması için daha çok sayıda ve ince dilime ihtiyaç vardır. Apikal dört veya iki boşluktan elektrokardiyogram yardımı ile diyastol ve sistol sonu görüntülerde endokardiyal sınır manuel olarak çizilir ve ventrikül uzun eksen boyunca eşit aralıklı disklerle bölünür. Ventrikül eksen uzunluğunun disk sayısına bölünmesi ile elde edilen değer ile disk alanı çarpılarak disk hacmi bulunur [41]. Disklerin toplam hacmi ventrikül hacmini verir. Modifiye Simpson yönteminde ise ventrikülün gövde kısmının hacmi, Simpson disk hacim toplamıdır. Farklılık sadece apikal bölgenin hacminin elipsoid olarak hesaplanarak gövde hacmine eklenmesindedir. Bu şekilde ayrı ayrı sistol ve diyastol sonu hacimler hesaplanarak EF hesaplanır.

2.5. “Pulsed” Doppler Görüntüleme

Konvansiyonel olarak “Pulsed” Doppler ile elde edilen ölçümlerle diyastolik ve sistolik fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir.

2.5.1. Mitral Kapak Akımı

Sol ventrikül doluş şekilleri, “Pulsed” Wave (PW) Doppler mitral akım velosite kayıtları kullanılarak değerlendirilir. Mitral akım değerlendirilmesinde; diyastolik erken doluş pik velositesi (E), diyastolik geç doluş pik velositesi (A), E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) ve E dalga süresi ve A dalga süresi değerlendirilebilir[43]. Normal akım velosite eğrileri, yüklenme durumları, yaş ve kalp hızından etkilenmektedir. Yaşla birlikte E dalga velositelerinde ve E/A oranında azalma olmakta, A dalga velositesi ve E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) artmaktadır. Diyastolik patern daha ayrıntılı olarak deselerasyon zamanına göre değerlendirilebilir. Deselerasyon zamanı E dalgasının pik noktasından bazal çizgi ile buluştuğu noktaya kadar geçen süredir. Relaksasyon anormalliği olan hastalarda DZ uzamış olarak saptanır[44]. Diyastolik fonksiyonlar değerlendirildiğinde normal, azalmış relaksasyon, psödonormal dolum ve restriktif dolum olarak sınıflandırılırlar(Şekil 3). Tek başına mitral akım parametrelerine göre bu sınıflamayı yapmak her durumda mümkün olmamaktadır. Ayrıca valsalva manevrası ile ön yük azalması sonucu, E dalgasının deselerasyon zamanının uzayıp velositesinin azalması sonucunda psödonormal olan mitral akım paternini azalmış relaksasyon şeklinde izlemek mümkün olmaktadır[45]. E/A oranında %50’den fazla azalmanın olması azalmış relaksasyonu

düşündürmektedir. Valsalva manevrasıyla E/A oranının reversibilitenin kaybolması artık relaksasyon bozukluğunun irreversible olduğunu düşündürmektedir. Valsalva manevrası ağız ve burun delikleri kapatılıp 40 mmHg'ya yakın zorlu ekspiryumla yapıldığından çocuklarda kullanımı kısıtlıdır.

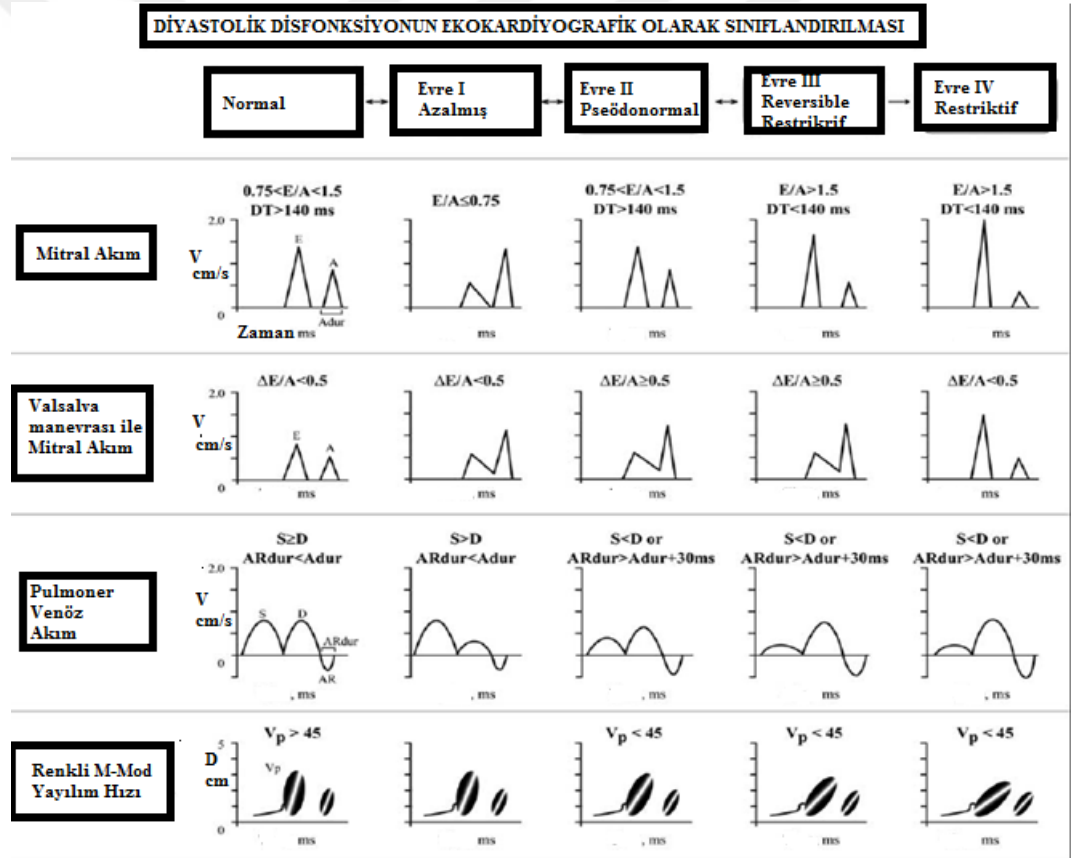
2.5.2. Pulmoner Venöz Akım

Pulmoner ven (PV) “Pulsed” wave Doppler incelemesi: PV akımı PW Doppler eğrisi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisi olup, psödo-normalin, normal örnekten ayrılmasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır [44]. Ventriküler doluştan farklı olarak sol atriyal doluş hem sistol de hem de diyastolde olur. Sonuç olarak; sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları pik sistolik (S) ve pik antegrad diyastolik (D) dalgalardan ve geç diyastoldeki ters A (Ar) dalgasından oluşur. Diyastolik atriyal doluş (S) PV ile LA arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile olur. Transmitral akımın Doppler analizinin yeterli olmadığı durumlarda PV akımının Doppler analizi faydalı ek bilgiler verebilir. LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yanında, sol atriyal doluş basıncının bilinmesi gereken her durumda PV akımı Doppler analizinin faydalı olduğu gösterilmiştir [43]. S dalgası sol atriyum basıncından etkilenirken, D dalgası sol ventrikül dolum, kompliyandan etkilenir. Ar dalga velosite ve süresi geç diyastolik dolumdan etkilenmektedir. Kompliyans azalıp sol atriyum basıncı arttıkça S dalga velositesi azalırken, D dalga velositesi artar ve S/D oranı <1 olurken Ar dalga velositesi ve süresi de uzar.

2.5.3. Renkli M-Mod Mitral Kapak Yayılım Hızı (Mitral Propagation

Velocity= V_p)

Mitral kapaktan apekse doğru olan akımın gösterilmesinde en yaygın olarak kullanılan eğim metodudur ve çok az değişkenlik gösterir. Mitral akımın renkli Doppler ile M-mod yöntemleriyle değerlendirilmesi sonucu diyastolik erken doluşta ortaya çıkan eğriden ölçümü yapılmaktadır. $V_p > 50$ cm/s normal olarak değerlendirilir.

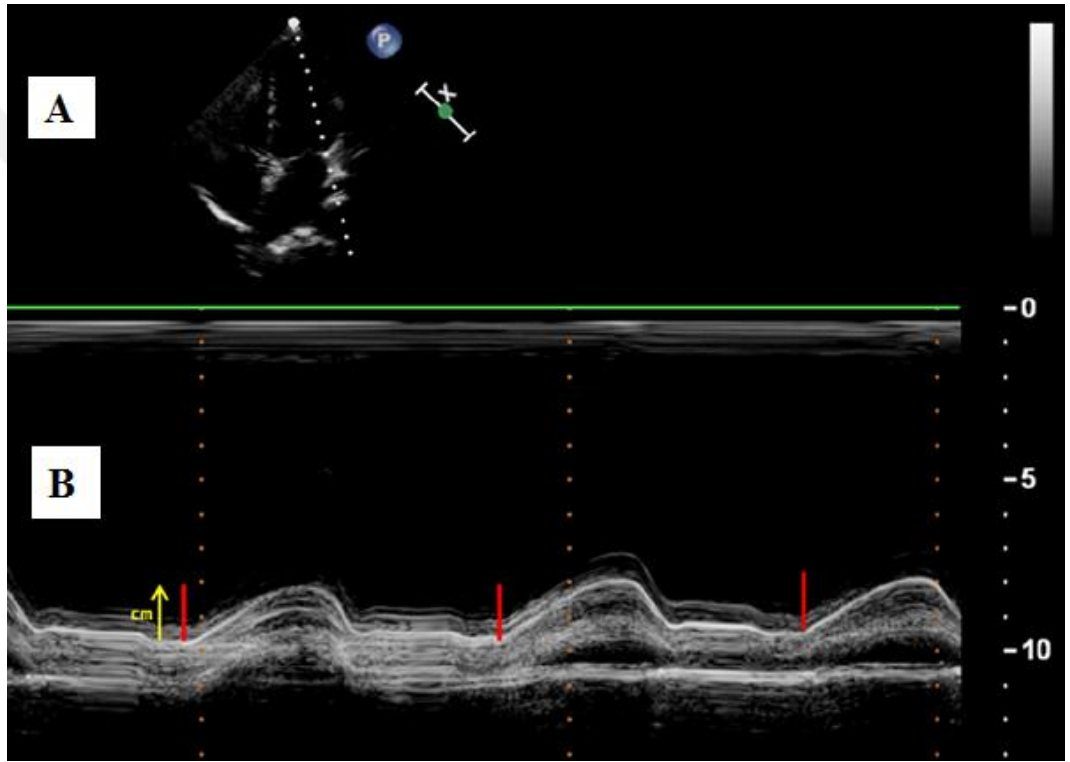


Şekil 3. Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik olarak sınıflandırması

2.5.4. MAPSE (Mitral Anüler Planın Sistolik Hareketi)

Sol ventrikül longitudinal değerlendirilmesinde M-mod tekniğiyle mitral kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi kullanılabilmesi kolay bir

yöntemdir. EF ile korele olduğu erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da gösterilmiştir [46]. Kalp yetmezliği olan hastalarda EF değeri bozulmadan MAPSE değerinin azaldığı bu nedenle sol ventrikül sistolik disfonksiyon göstergesi olarak önemli role sahip olduğundan bahsedilmektedir.



Şekil 4. Mitral lateral anülüs hizasından geçen M-mod kursorü

(A) M-mod görüntüleme ile MAPSE (B) Mitral anüler yer değiştirme kırmızı çizgi ile gösterilmiştir.

2.6. “Pulsed” Doku Doppler Görüntüleme (DDG)

Konvansiyonel “Pulsed” Doppler’in modifiye şekli olan bu teknik ilk olarak 1989 yılında tariflenmiş olup, miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar[47]. 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[48]. Benzer prensipleri olmasına rağmen teknik olarak iki ayrı kategoride incelenir.

2.6.1. Renkli Doku Doppler (RDD)

İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renklere kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra ‘post-processing’ tekniğiyle doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir[49]. Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymakta öneme sahiptir.

2.6.2. “Pulsed” Doku Doppler

Kürsör miyokard üzerinde incelemek dokuya yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal çözünürlük elde etmek için örnek volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığında ayarlanması gerekmektedir. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan Nyquist limitleri -20 cm/sn ile +20 cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması hızların spektral ayrışmasının optimal olmasını sağlamaktadır. Elde edilen veriler sadece örnek

volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğundan miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir [50].

Pulse wave doku Doppler görüntüleme tekniğinin de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlı olması nedeni ile kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anterior septum ve posterior duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annülüsün uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Kardiyak apeksin göreceli olarak hareketsiz olması nedeniyle sol ventrikülde longitudinal kısalma ve uzama, sistolde apekse doğru diyastolde ise apekten uzaklaşarak olmaktadır. Bu sistolik ve diyastolik Doppler velositeleri miyokardiyumun herhangi bir yerinden ölçülebilirken, klasik olarak velositenin maksimum olduğu bazalden ölçüm yapılır.

Renkli DDG'de optimal frame rate (çerçeve hızı), velosite (hız) skalası ve gain (kazanç) değerleri gereklidir. Nefes tutturularak ekspiryum sonunda en az 3 kardiyak siklus kaydedilmelidir. Görüntünün frame rate değeri, sektör genişliği azaltılıp, derinlik değiştirilerek arttırılabilir. Optimal frame rate değeri $>150/\text{sn}$

olmalıdır. Dinlenme anında pre-ejeksiyon ve izovolemik relaksasyon (İVR) anında düşük velositeleri ölçmek için velosite skalası azaltılmalıdır.

“Pulsed” wave doku Doppler paternini incelediğimizde bu teknik ile görüntülemeye sistol sırasında ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolemik kontraksiyon (İVK) fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

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

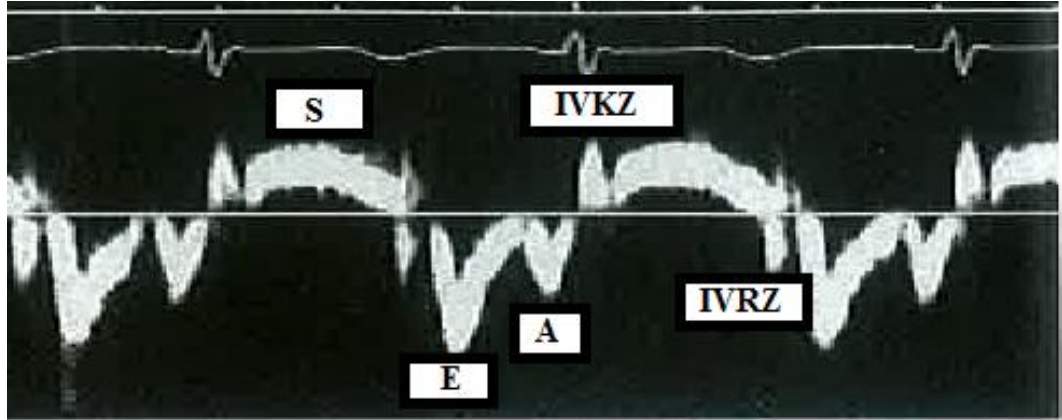
2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (S) semilunar kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilunar kapakların kapanmasından önce sonlanır. Diyastolde ise PW-DDG ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır.

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E') apikal incelemede negatiftir. İVR'yi takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya rastlar. E dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E dalgası doğrudan miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A') oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır. A dalgası pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile doğrudan ilişkili değildir.

“Pulsed” wave doku Doppler görüntüleme (PW-DDG) ile mitral kapaktan sistol ve diyastolde kaydedilen dalgalara ait spektral eğri örneği Şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5. Normal PW Doku Doppler spektral eğri örneği

(A: negatif end diyastolik dalga, E: negatif erken diyastolik dalga, İVKZ: izovolemik kontraksiyon zamanı, İVRZ: izovolemik relaksasyon zamanı S: sistolik kontraksiyonun pozitif dalgası)

Erişkinlerde yapılan çalışmalarla benzer şekilde pediatrik doku Doppler velositeleri; yaş ve kalp hızına göre değişir ve kardiyak büyüme parametreleri (en belirgin olarak da sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol ventrikül kütlesi) ile korele olduğu saptanmıştır [51].

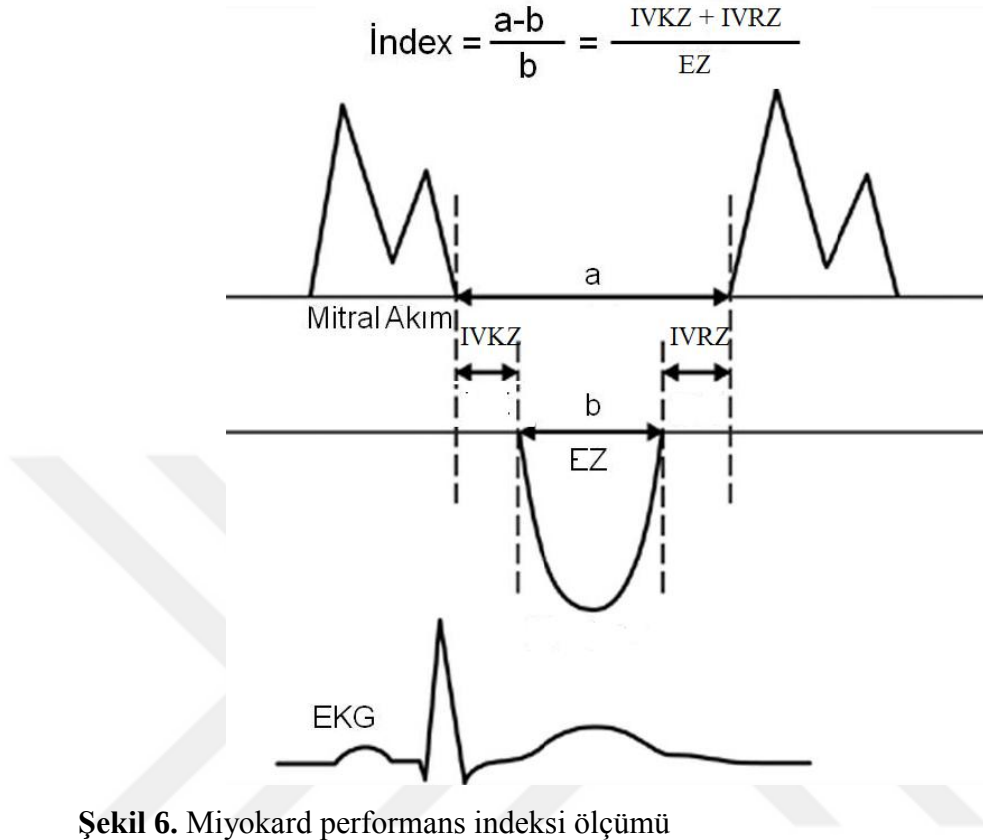
2.6.3. Çocuklarda Doku Doppler Velositelerinin Klinik Kullanımı

Yeni ekokardiyografik tekniklerin pediatrik ekokardiyografiye girişı ile birlikte, bu tekniklerin çocuklarda uygulanılabilirliği ve özellikle farklı yaşı gruplarındaki refererans değerlerinin oluşturulması gündeme gelmiştir. Farklı yaşı gruplarında DDG'nin normal pediatrik verileri yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda DEE velositelerinin yaşı ve kalp hızı ile değiştii gösterilmiştir [52]. Yapılan çalışmalar, doku Doppler velositelerinin kardiyak büyüme değişkenleri ve geometriden tamamen bağımsız olmadığını göstermiştir. Yine yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda yaşamın ilk günlerinde ventriküler adaptasyonu yansıtabak şekilde doku velositelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografi miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak bilgi vermektedir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi ile sol ventrikül relaksasyonu ve doluş basıncı değerlendirilerek hem tanı hem de prognoz ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi yapılabilir [53]. Normal miyokardiyal relaksasyonu olan kalplerde erken diyastolik dolum süresince sol atriyumdan sol ventriküle doğru kan geçişı olur. Mitral giriş akımının başlangıcı (E), mitral erken diyastolik akım hızı (E') ile eşı zamanlı olmaktadır (relaksasyon). Gecikmiş miyokardiyal relaksasyon ve artmış dolum basıncı durumlarında ise diyastolik doluş, E' dalgasından daha erken oluşur. Sistolik fonksiyonlardaki bozulmalar, izovolemik kontraksiyon zamanında uzama ve ejeksiyon zamanında kısaltmaya neden olur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisinin birlikte bozulması ise miyokard relaksasyonunda anormallik oluşturarak izovolemik relaksasyon süresini uzatır. İskemide veya miyokard gevşemesinde bozulma varlığında, E'

amplitüdünde azalma, E'/A' oranında tersine dönme, IVKZ'da uzama saptanır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için E' dalgasının tek başına değerlendirilmesinden çok E'/A' oranına bakılması daha güvenilir bilgi verir. Sağlıklı genç bireylerde E'/A' oranı 1'den büyüktür. Yaşlanma ile birlikte E' ve E'/A' 'nın küçüldüğü, bölgesel IVKZ'nin uzadığı gösterilmiştir [54].

2.6.4. Miyokardiyal performans indeksi (MPI) (Tei indeksi)

İlk kez Tei ve arkadaşları tarafından 1995 yılında tanımlanmıştır. Tei indeksi, Doppler ekokardiyografik inceleme ile kolaylıkla elde edilebilir ve ön-ard yük değişiklikleri, kalp hızı gibi değişikliklerden etkilenmediğinden klinik kullanımı kolaydır. Miyokard performans indeksi diye de adlandırılan bu yöntemle sağ ve sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları hakkında değerlendirme yapmak mümkün olmaktadır. Akım Doppler, M-mod ve doku Doppler tekniği ile ayrı ayrı ölçümler yapılabilir. M-mod tekniğiyle yapılan ölçümlerde Tei indeksi değerlerinin daha düşük çıktığı, akım Doppler ve doku Doppler tekniğiyle yapılan ölçümlerin ise benzer oldukları saptanmıştır [52]. Sağ ventrikülden farklı olarak sol ventrikül Tei indekslerinin yaş ve kalp hızından pek etkilenmediği metaanalizlerde gösterilmiştir.



2.6.5. “Pulsed” Doku Doppler Görüntülemeye Kısıtlılıklar

Doku Doppler görüntülemenin geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının hem komşu miyokardiyal segmentin hareketinden hem de kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesidir. Bu kısıtlama S (Strain) gibi yeni yöntemlerle giderilmeye çalışılmıştır. Bir diğer kısıtlaması da kalbin apeksinin kısmen hareketsiz olmasından dolayı PWDD ile yeterli kalitede incelenememesidir. Tüm Doppler yöntemlerinde olduğu gibi PWDD yöntemi de açı bağımlıdır ve ultrason dalgalarının miyokardiyal harekete paralel ayarlanması gereği bazen yöntemi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle de kalbin uzun eksen ve kısa

eksen boyunca olan hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi de mümkün olmamaktadır.

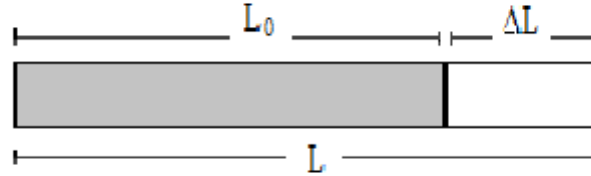
2.7. Strain Ekokardiyografi

2.7.1. Tanım

Strain tanımından önce deformasyon (Deformation) ve hareketin (Motion) tanımlamalarını kavramak gereklidir. Yer değiştirme (Displacement) ve hız (Velocity) ise hareketle ilgili terimlerdir. Katı haldeki bir nesne hareket etmesine karşın deformasyona uğramayabilir. Eğer o nesnenin her parçası aynı hızda hareket ediyorsa deformasyondan bahsedilemez. Deformasyona uğrayan nesne göreceli olarak uzayda yer değiştirmemesine rağmen birbirleriyle ilişkili olarak farklı farklı bölgeleri hareket etmektedir. Ve saf olarak bu nesnenin yer değiştirme hızına sahip olduğu fakat şeklinin değişmediği söylenebilir. Zamanla nesnenin yeri değişiyorsa da bu yer değiştirme (Displacement) olarak adlandırılır. Hız ise o nesnenin zaman birimindeki yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Sonuçta eğer bir nesne hareket ediyor ve deformasyona uğramıyor olabilir, nesne hareket ediyor ve her bölge aynı hızdaysa deformasyon olmamakta, nesne sonuç olarak yer değiştirse ya da değiştirmese de farklı bölümleri farklı hareket ediyorsa deformasyon veya diferansiyel hareket olmaktadır.

Strain ve strain rate deformasyon ölçümleri olarak kullanılırlar. Strain günlük hayatta gerilme (stretching) manasında kullanılır. Bilimsel anlamda ise anlam karşılığı deformasyona denk gelmektedir. Strain kavramı kompleks

olmakla birlikte lineer strain ‘Langrangian’ formülüyle açıklanabilir. Strain sembolü olarak S veya epsilon (ϵ) kullanılır.

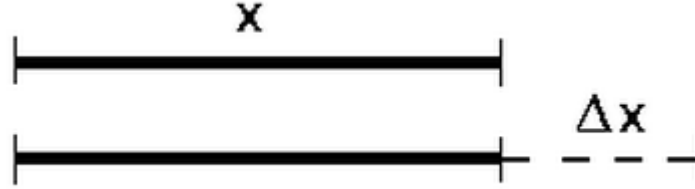


Şekil 7. Lagrangian formülü; $\epsilon = L - L_0/L_0$ (L_0 = bazal uzunluk, L : yeni uzunluk)

Strese ya da uygulanan kuvvete bağlı olarak nesnelerin bazal boyutunda meydana gelen göreceli değişiklik olarak da tanımlanır. Bu nedenle boyutsuzdur ve sıklıkla yüzde olarak ifade edilmektedir.

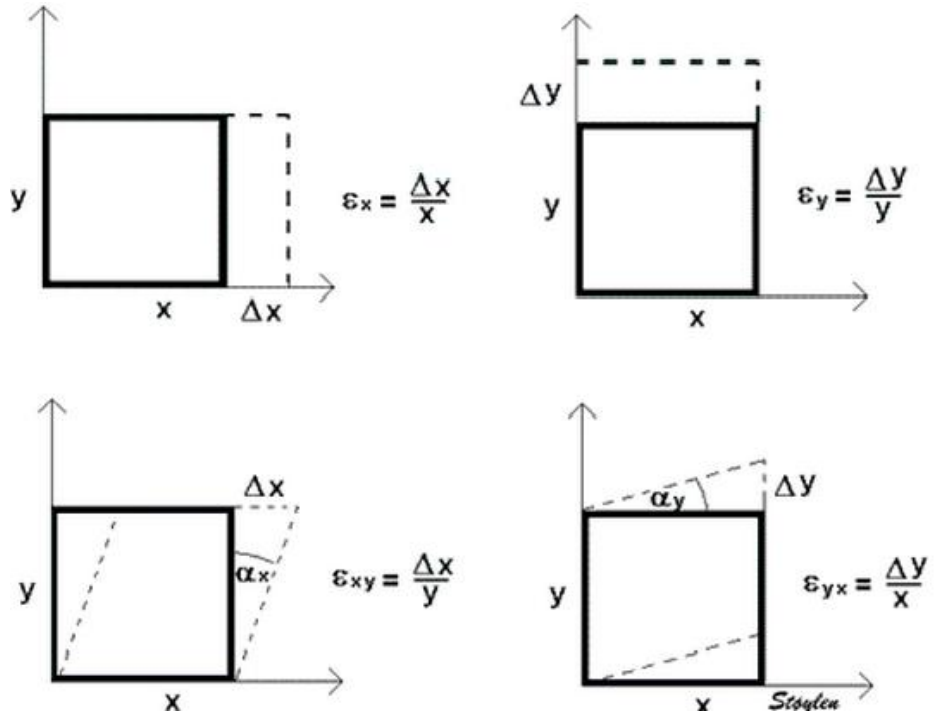
Strain ve strain rate değerlerini saptamak için Langrangian formülünden başka Eulerian formülü de kullanılmaktadır[55]. Bazal uzunluğun bilinemediği zamanlarda $\Delta L/L$ formülüyle hesaplanır. Yani paydadaki değer bazal uzunluk bilinmediği zamanlarda o anki uzunluk olarak kullanılınca hesaplanan değerdir. Küçük deformasyondaki değerler hesaba katıldığında konvansiyonel (Langrangian) ve Eulerian (natural) strain değerleri yaklaşık olarak birbirine eşittir ancak kardiyak ejeksiyon, hızlı dolum fazları gibi geniş deformasyondaki değerlerde bu fark giderek daha anlamlı hale gelir [56]. Konvansiyonel (Langrangian) ve Eulerian (natural) S ölçümleri karşılaştırıldığında (+) değerler için natural S amplitüdü daha düşük, (-) değerler için ise daha yüksektir. Kardiyak uygulamalarda bazal uzunluğuna (L_0) daha az bağımlı olan natural S ölçümleri daha uygundur.

Lagrangian formülü ile tanımlanan strain tek boyutludur. Sadece x koordinat ekseninin strain komponentinden bahsedilir.



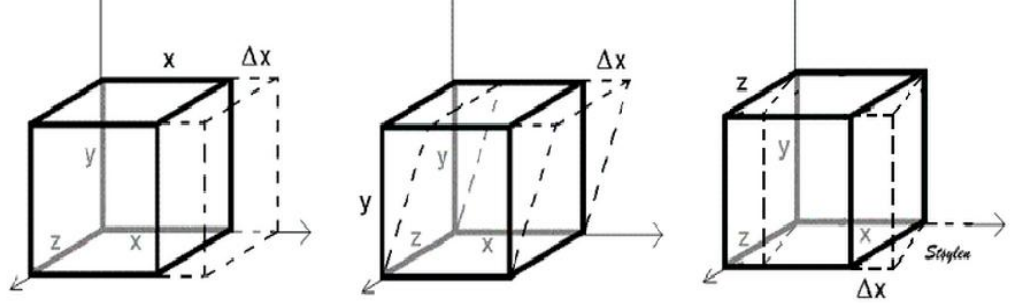
Şekil 8. Tek boyutlu strain

İki boyut söz konusu olduğunda strainin 4 komponenti vardır (iki normal ve iki kayma (shear) strain). Normal strain diye bahsedilen sadece tek eksen üzerindeki (x,y) strain bileşenidir. Kayma strain ise farklı eksenlerin birbirlerine göre göreceli olarak hareketidir (Şekil 8).



Şekil 9. İki boyutlu strain

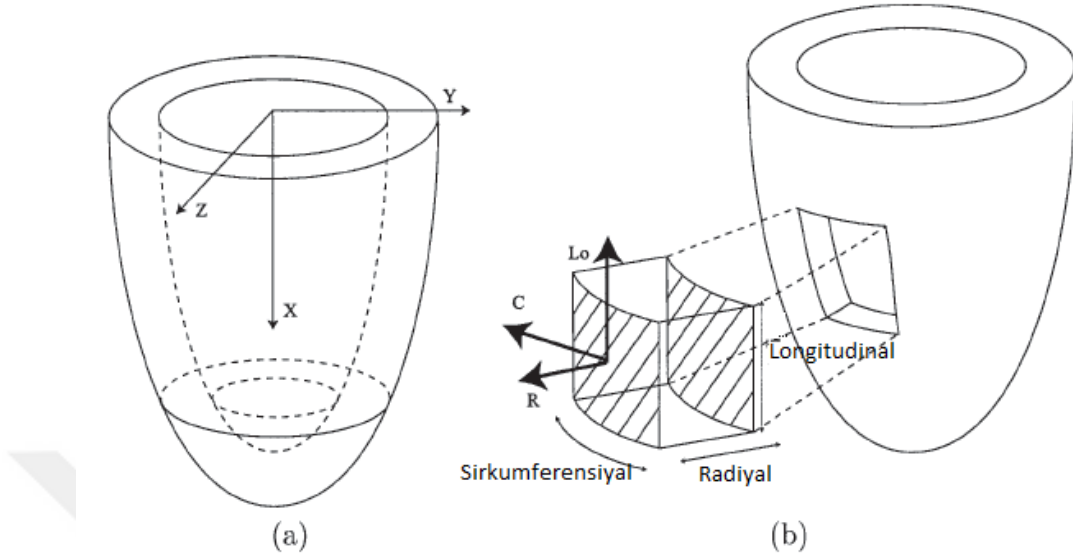
Üç boyutta ise 9 komponent (3 normal 6 kayma straini) bulunur (Şekil 10).



Şekil 10. Üç boyutlu strain

Üç boyutlu strain için uzun süredir tartışılan ve geleneksel olarak kullanılan Cartesian koordinat sistemi mevcuttur. Uzaysal olarak bir noktayı üç koordinatta tanımlayan herhangi bir sistem kullanılabilir. Ultrason sistemiyle ilişkili koordinatlar kullanılmaktadır: Aksiyal (Radial), lateral ve elevasyon olarak tanımlanan bu koordinatlar ortogonal yerleşimlidir. Sol ventrikülle ilişkilendirildiğinde lokal koordinat sistemine göre longitudinal, sirküferensiyal ve transmural olarak kullanılmaktadır. Şekil 11’de kalp koordinat sistemleri gösterilmektedir. Kardiyak uygulamalar için genellikle lokal kardiyak koordinat sistemi kullanılır [55]. Bu sistemde birbirine dik uzanan 3 eksen vardır;

1. Radyal eksen (R): epikardiyuma dik ve ventrikül boşluğundan dışarı doğru uzanır.
2. Longitudinal eksen (Lo): radyal eksene dik, apekten tabana doğru uzanır.
3. Sirkumferensiyal eksen (C): radyal ve longitudinal eksene diktir.



Şekil 11. a) Global (Cartesian) ve b) Lokal koordinat sistemi

Şıkıştırılamazlık (İncompressibility) bir nesnenin deformasyona uğradığı sıradaki hacminde değişiklik olmaması halinde kullanılan bir terimdir. Kompresyona uğrayan bir boyut dışındaki boyutların ekspanse olarak hacim dengesini sağlaması olarak tanımlanabilir.

Şekil 10'daki küp hacmini formülüze ettiğimizde $V = x \cdot y \cdot z$

Deformasyon sonrasındaki hacmi $V = (x + \Delta x) \cdot (y + \Delta y) \cdot (z + \Delta z)$

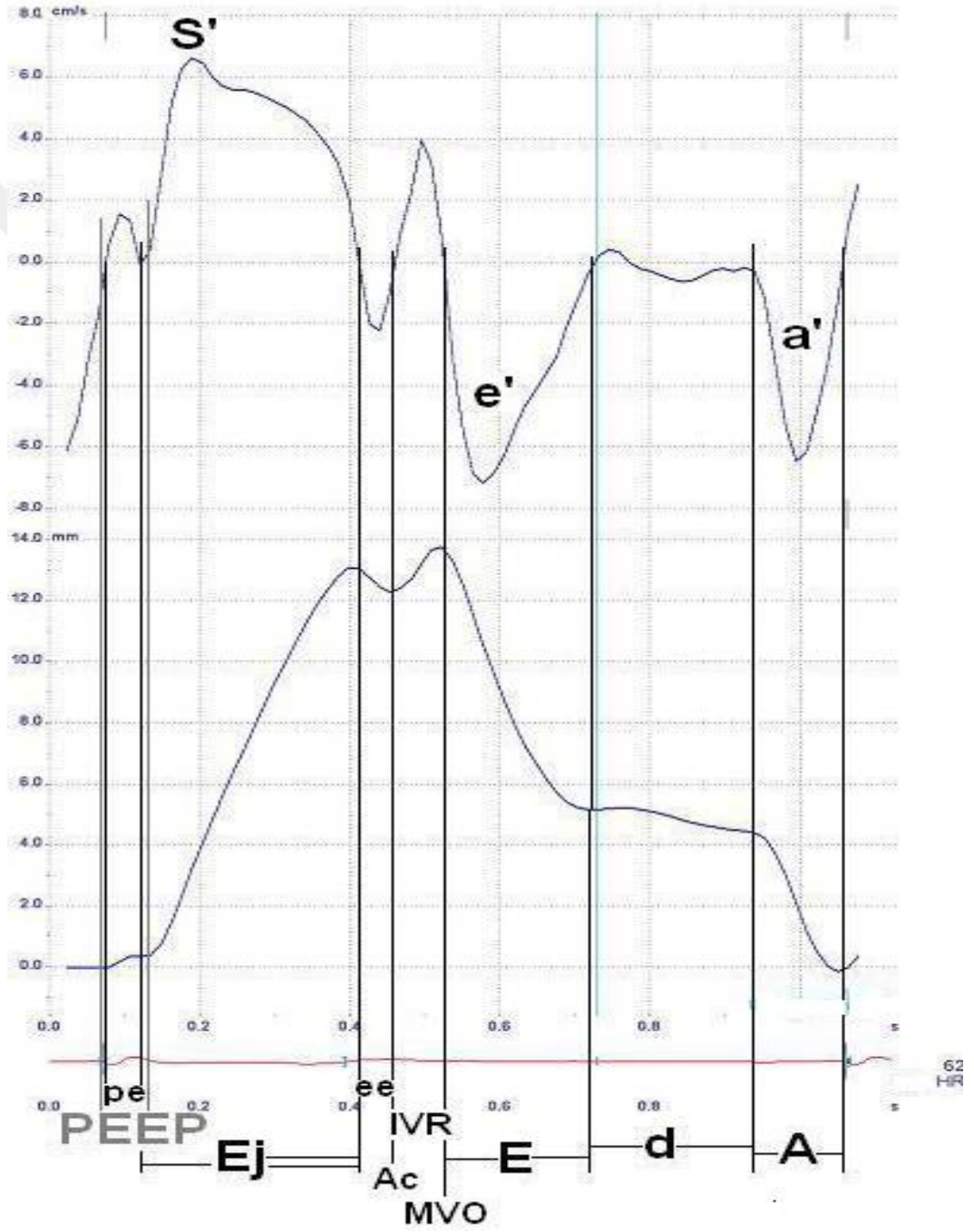
Deformasyon sonrası hacim değişmediğine göre $(x + \Delta x) \cdot (y + \Delta y) \cdot (z + \Delta z) = x \cdot y \cdot z$

Ve $(x + \Delta x)/x \cdot (y + \Delta y)/y \cdot (z + \Delta z)/z = 1$

Bu da $(1 + \Delta x/x) \cdot (1 + \Delta y/y) \cdot (1 + \Delta z/z) = 1$

$(\Delta x + 1) (\Delta y + 1) (\Delta z + 1) = 1$ formülüyle de sabit hacmi korumak için nesnenin sıkıştırılamazlığı açıkça görülmektedir.

Longitudinal hareketi doku Doppler fazında incelediğimiz ventrikül hareketinin elektrokardiyografideki QRS başlangıcıyla eş zamanlı olarak başladığı görülmektedir (Şekil 12).



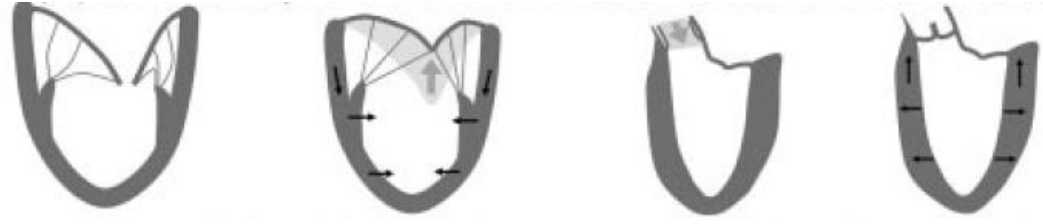
Şekil 12. Doku Doppler fazında longitudinal hareket

Üstteki velosite eğrisi ve alttaki yer değıştirme eğrileri incelendiğinde;

- 1- ilk periyot olan pre-ejeksiyonun (PEEP) aort kapağının açılmasına kadar devam ettiğı ve pozitif velosite sıçrayışı gösterdiği görölmektedir.
- 2- Ejeksiyon periyodu bazalden apekse doğru hareket sonucu hacimde düşüşün neden olduğı ani başlangıçlı velosite sıçrayışı ile başlamaktadır. Ejeksiyon periyodundaki bu velosite artışı S' olarak belirtilmektedir.
- 3- Ejeksiyon periyodunda kısa süreli negatif velosite sıçrayışı izlenmektedir.
- 4- Aort kapağının kapanıp mitral kapağın açıldığı süre zarfına izovolemik relaksasyon (IVR) adı verilmektedir.
- 5- Erken dolumun olduğı bu fazdaki (E) negatif velositeye e' denir.
- 6- Diyastaz safhası (d) bir sonraki periyot olarak adlandırılır.
- 7- Son olarak da atriyal kontraksiyon sonucu oluşan erken dolum fazındaki (A) negatif velositeye a' denir.

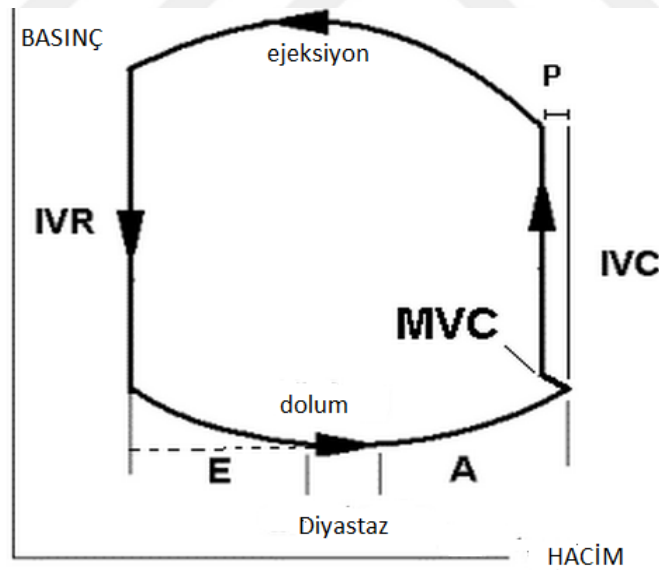
Pre-ejeksiyon periyodu QRS morfolojisindeki ilk defleksiyonla başlar ve aort kapak açılışına kadar devam eder [57] Aslında aktif kontraksiyonun mitral kapak kapanma zamanından önce başladığı bilinmektedir [58]. Bu nedenle esas kontraksiyonun mitral kapağın kapanmasına neden olacak sol ventrikül basıncını oluşturan güce bağılı olduğı düşünölmektedir. İzovolemik kontraksiyon zamanı ise mitral kapanma ve aortik açılma süreleri arasındadır ve pre-ejeksiyon periyodundan kısadır. Pre-ejeksiyon periyodunda oluşan velosite sıçrayışının

atriyal fibrilasyonda da gösterilmesi, atriyal sistolünün ‘re-coil’ özelliğine bağlı olduğu görüşlerinin aksini göstermektedir [59]. Bu bahsedilen teorik bilgilere rağmen birçok yayında bu ilk velosite sıçrayışı izovolemik kontraksiyon olarak adlandırılmaktadır. Tipik sol ventrikül miyokard velositesini incelediğimizdeki pre ve post-ejeksiyon velosite sıçrayışlarının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bir görüşe göre ventriküllerin birbirleriyle bağımlı olan ilişkileri ve asenkron kasılım sonucu ortaya çıkan geometrik değişiklikler sonucu olabileceği, diğer bir görüşe göre ise subendokardiyal ve subepikardiyal duvar deformasyonunun neden olduğu asenkronluğa bağlı olarak oluştuğu ifade edilmektedir [60]. Sistol fazının başında sol ventrikül kısalmasının mitral kapağın kapanmasında önce başladığı, bu kısalma sonucu kanın mitral kapak tarafına doğru itilmesi sonucu kapağın kapandığı ve sol atriya doğru hareket ettirdiği mekanizma olarak sunulmuştur. Sol ventrikül kavite basıncı düşük ve miyofibril stresi düşük olduğundan bu pre-ejeksiyon periyodunda oluşan velosite sıçrayışına neden olabildiği belirtilmiştir. Mitral kapağın kapanması pre-ejeksiyon, aort kapağın kapanması post-ejeksiyon velositesine neden olduğu bu kapaklara stent takılarak kapanmalarının önlenerek bu dalgaların yok olması sonucu gösterilmiştir [59]. Sistol başında mitral kapağın kapanması sırasındaki hacim azalması şekilde gölgeli kısım olarak belirtilmiştir (Şekil 13).



Şekil 13. Erken sistolik kısalma sonucu mitral kapağın kapanması (solda), aort kapağının kapanması sonucunda sol ventrikül hacminde artış (sağda) gösterilmektedir

Basınç-hacim eğrisine baktığımızda izovolemik kontraksiyon zamanından önceki pre-ejeksiyon periyodunda az da olsa hacimde azalma olduğu görülmektedir (Şekil 14).



Şekil 14. Basınç-hacim eğrisinde IVC dönemi öncesindeki az miktarda pre-ejeksiyon veya proto-sistolik hacim azalması görülmektedir

İşte bu nedenlerden izovolemik kontraksiyon yerine, pre-ejeksiyon veya proto-sistolik velosite sıçrayışı terimleri kullanılması gerekmektedir. İzovolemik kontraksiyon fazında kısalma olmamaktadır, mitral kapağın kapanmasında sonra

kısalma aniden sonlanmaktadır. Bu ardyük bağımlı bir fonksiyondur. Gerçek izovolemik kontraksiyon zamanı olarak adlandırılan fazda hacim değişikliği ve kısalma olmadığı gibi deformasyon da görülmemektedir, diğer taraftan ise ani basınç değişikliğinin olduğu bir fazdır.

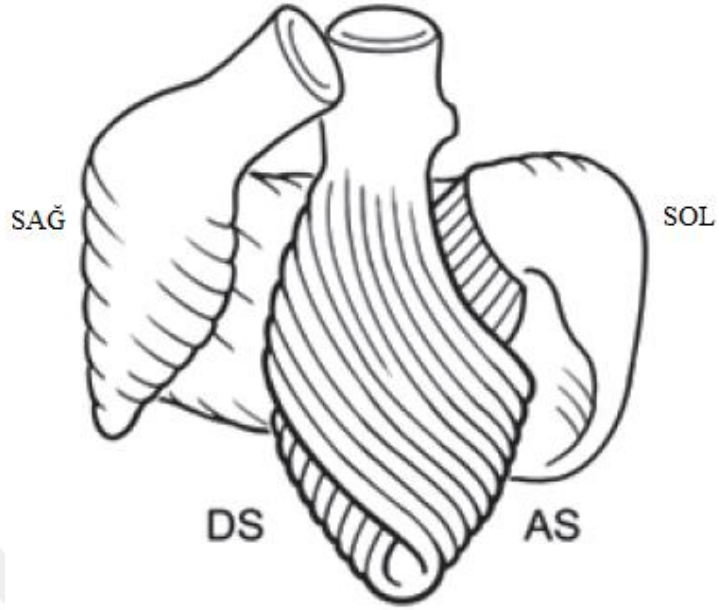
Ventriküler basıncın maksimum artış hızı (dp/dt) kontraktilitedeki akut değişikliklerin iyi bir göstergesidir ve izovolemik kontraksiyon fazında meydana gelir. Normal şartlar altında dp/dt maksimumuna aortik kapaklar açılmadan hemen önce ulaşılır, bu yüzden aortik basınçtaki olağan değişimlerden çok fazla etkilenmez. Ancak çok ciddi kalp yetersizliği ve aortik basıncın çok düşük olduğu durumlarda dp/dt max aortik kapakların açılmasından sonra gerçekleştirilebilir. Bu gibi durumların olmaması halinde dp/dt ardyükten bağımsız bir göstergesidir denebilir. Öte yandan dp/dt önyüke karşı oldukça hassastır. Özellikle artmış kontraktilitede bu hassasiyet artarken ventriküler fonksiyonların deprese olması durumunda azalır. Ön yükte bir değişim olmadan dp/dt maksimum artışı kontraktilitede artış anlamına gelir.

Ejeksiyon fazına baktığımızda akım ve doku velositelerinin ilk başlangıçta erken pik gösterdiğini ve sonrasında yavaş bir düşme ile devam ettiği görülmektedir. Aort kapak açıldıktan hemen sonraki zaman zarfında en yüksek ejeksiyon gücüne erişilir ve esas kısalma bu dönemdedir.

2.7.2. Kalp Kasının Üç Boyutlu Hareketi

Kalp kasının çoklu tabakalardan oluştuğu erken dönemlerde tanımlanmıştır. Daha sonrasında helikal model olarak oryante edilmiş olan kas

fibrillerinin tek tabaka haline geldiği saptanmıştır [61]. Bu modele göre miyokardiyal band bazal ve apikal olmak üzere iki ayrı luptan oluşmaktadır. Bazal lup yatay, apikal lup ise oblik yerleşimlidir. Apikal bölgede lup yapan oblik lifler saat yönünde burğu yapan desendan segment ve saat yönünün tersine burğu yapan asendan liflerden oluşmaktadır. Asendan-desendan segmentlerin üst üçte ikisini çevreleyen transvers yerleşimli sirküler liflerden oluşan bazal kısım alt üçte birlik kısım olan apikal kısımda yer almaz (Şekil 15). Bu kompleks yapı üç ayrı katman olarak da değerlendirilebilmekte, bazal kısım toplam kas kütesinin yarısını kaplarken, iç kısımda yer alan asendan segment ve dış kısımda yer alan desendan segmentler de toplam kas kütesinin yarısını oluştururlar. Bu iki oblik lifler heliks yapısı oluşturarak apikal bölgeyi de oluştururlar. Sol ventrikül sistolü sırasında içeri kısma doğru ve bazalden apekse doğru longitudinal harekete apikal ve bazal bölgenin ters rotasyonlarının eşlik ettiğı ana komponentlerin olduğu görölmektedir. Diyastol sırasında ise tam tersi olmaktadır. Ejeksiyon sırasında apekte asendan segmentin ağır basması sonucunda saat yönü tersine rotasyon olurken bazal segmentte üç katmandaki ilişki sonucunda saat yönüne rotasyon ortaya çıkmaktadır. Diyastolde bu rotasyon hareketleri tersine dönmekte ve apikal bölge saat yönüne, bazal bölgeyse saat yönü tersine hareket etmektedir. İzovolemik kontraksiyon periyodunda sirküler kas liflerinin kasılması sonucunda hem apikal hem de bazal bölge saat yönü tersine, izovolemik relaksasyon periyounda ise hem apikal hem de bazal bölge saat yönünde hareket etmektedir. İzovolemik kontraksiyon periyodunda asendan lifler kontraksiyona uğramazken, izovolemik relaksasyon periyodunda da sirküler kas liflerin kontrakte olmazlar.



Şekil 15. Bazal ve apikal lup şematize edilmektedir. DS (Desendan segment), AS (Asendan segment)

2.7.3. Doppler Strain Ekokardiyografi

Miyokardın hareket hızı doku Doppler teknikleri ile kaydedilebilir ve daha önceden kaydedilmiş renkli doku Doppler görüntüler üzerinden diğer görüntü modaliteleri türetilir. Bu yöntemde temelde iki boyutlu gri skala görüntüleri ile eş zamanlı kaydedilmiş doku Doppler görüntüleri incelenir. Strain rate görüntü elde etmek için RDD tekniği ile iki boyutlu görüntü alanındaki her bir pikselin hız ve vektör bilgisi kullanılarak sabit uzunluktaki iki nokta arasındaki SR hesaplanır. Sarı renk spektrumu negatif deformasyon (kısılma-incelme), mavi ise pozitif deformasyon hızı (uzama-kalınlaşma)'yı göstermektedir. Deformasyon olmayan miyokard bölümleri ve/veya zaman aralıkları yeşil renk ile gösterilir. SR görüntü elde etmek için RDD tekniği ile 2 boyutlu görüntü alanında sabit uzunluktaki iki

nokta arasında velosite gradiyenti hesaplanır. Renkli doku Doppler temelli SR verilerinin zaman integrali alındığında strain değerleri elde edilir.

2.7.4. Non-Doppler Strain Ekokardiyografi

2.7.4.1. Speckle Tracking (Benek takip metodu)

Ultrasonografi ışın hüzmelerinin miyokard ile ilişkileri sonucu ortaya çıkan miyokardiyal pikseller olarak tarif edilen ‘speckle’ veya benek olarak adlandırılan bir grup küçük noktacıklar, iki boyutlu kardiyak siklus boyunca kendilerine ait gri skala karakteristiklerine göre izlenme prensibiyle bu yöntemin temelini oluşturmaktadırlar[2]. Günümüzde birçok farklı yazılım firmasının ayrı algoritmaları oluşmuştur. Konvansiyonel 2D STE metodunda ardışık beneklerin kümelenmesi sonucu özel yerleşimli çekirdek yapılar haline gelmesiyle izlenmesi kolay hale getirilmektedir. 2D STE ile farklı strain parametreleri, strain rate ve rotasyonel mekanik ölçümleri yapılabilmektedir.

Doku Doppler görüntülemenin geleneksel kullanımıyla ölçülebilen miyokard velositeleri ve strain ile strain rate değerlendirmelerinin, teknik olarak doku hareketine paralel ultrasonografi ışınlarıyla düzgün sonuç verebilmesi kullanımını kısıtlayan ana etkenlerdendir. Bu kısıtlama nedeniyle 2D speckle tracking ekokardiyografi kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu yöntemde kullanılan iki boyutlu ekokardiyografi tekniğinde Doppler kullanılmadan bu ölçümler yapılabilmektedir. 2D speckle tracking ekokardiyografinin doku Doppler görüntülemeye karşılaştırması Şekil 16’da gösterilmektedir.

2D SPECKLE TRACKİNG VE DOPPLER YÖNTEMİYLE STRAİN ÖLÇÜM KARŞILAŞTIRILMASI	
2D STE	DDG STE
Deformasyon analizi iki boyutlu (A) Doku hareket değerlendirmesinde bitişik <u>segmentlerin etkisi</u> (A) Açıdan bağımsız değerlendirebilme(A) Daha iyi uzaysal çözünürlük(A) Sinyal gürültüsüne daha az duyarlılık(A) Veri elde etme zamanının kısa ve veri işleminin kolay olması. Otomatik takip sistemi sayesinde tecrübesiz gözlemcilerde bile kesin sonuçlara ulaşma(A) Düşük zamansal çözünürlük(D) Yüksek çözünürlüklü görüntü kalitesine bağımlılık(D) Düşük optimal frame rate değerleriyle <u>taşikardik hastalarda ölçüm kısıtlılığı</u> (D) Gözlemciler arası değişkenliğin düşük olması %7-11.8(A)	Tek boyutlu ölçüm (D) Doku hareket değerlendirmesinde <u>transdüser bağımlılığı</u> (D) Ultrasonografi ışınlarının doku hareketlerine paralel açıda olma zorunluluğu(D) Kısıtlı uzaysal çözünürlük (D) Veri elde etmenin ve verileri işleme aşamasının zaman alması. Gözlemci eğitiminin zorluğu ve gerekliliği (D) Yüksek zamansal çözünürlük (A) Görüntü kalitesi öneminin düşük olması (A) Gözlemciler arası değişkenliğin yüksek olması %10-15(D)

Şekil 16. 2D Speckle Tracking ve Doppler yöntemiyle strain ölçümlerinin avantajları (A) ve dezavantajları (D) gösterilmektedir

İki boyutlu olarak taneciklerin izlenmesi, B-mod gri skala izlenmesi yöntemi esasına dayanır.

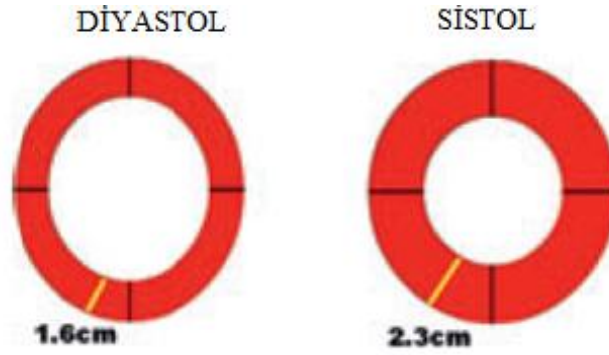
Benek takibi analizi olarak da tanımlanan bu yöntem miyokarddaki ultrasonografik benekleri rutin iki boyutlu gri skala görüntülerinde doğrudan takip ederek duvarın kalınlaşma (uzama) ya da incelme (kısılma) hareketini sayısal olarak değerlendirmeye yarar. Orijinal boyut olarak end diyastolik boyutlarını referans olarak kabul edip kardiyak siklus boyunca deformasyon derecesini belirlemek için benek takibi yapılmaktadır[62]. Çok sayıda yazılım şirketi mevcut ve hepsi farklı farklı benek izleme algoritması kullanıyor. Birçok şirket tarafından tescillenmiş bu yazılımlar sayesinde ‘kara kutu’ gibi işlev görerek alınan görüntü kayıtlarını veri olarak aktarmaktadır. Her yazılımın birbirinden farklı takip

yöntemleri vardır. Bazı yazılımlarda önceden kaydedilen 2D B-Mod görüntü kayıtlarında benek takibi yapmak için gerekli olan endokardiyal sınırların belirlendiği çizimin manuel olarak yapılması gerekmektedir[55]. Başka alanlarda da kullanılan ancak genelde tıbbi görüntüleme alanında kullanılan bu metoda ROI(Region Of Interest) adı verilmektedir[63]. Bu metotla belirli süredeki görüntü kareleriyle izlenen miyokard dokusu taneciklerinin doku hızları hesaplanmaktadır. Relatif olarak bu izlenen noktaların belirli süredeki yer değiştirmesi gözününde bulundurularak strain ve strain hızı hesaplanır.

2.7.4.2. Strain Parametreleri

2.7.4.2.1. Radyal ve Transversal Strain

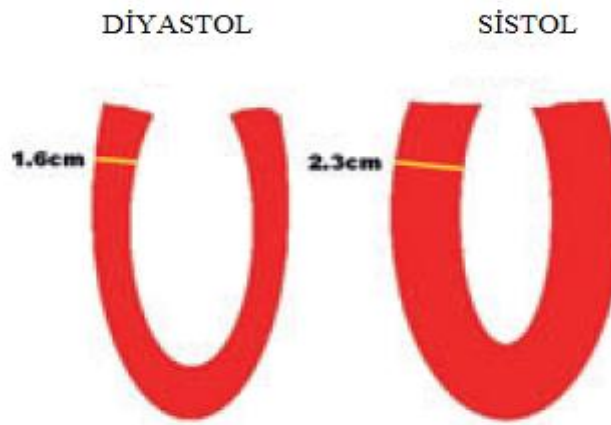
Ventrikülün içeri doğru hareketi sırasında miyokard duvarının kalınlaşması olarak tanımlanır, sırasıyla kısa eksen ve apikal bakı sırasındaki ölçümleridir (Şekil 17). Myokardın kalınlığı arttıkça strain değeri geleneksel olarak pozitif değer kazanır. Kısa eksen bakıda end sistoldeki miyokard kalınlığı enddiastole göre %40 arttıysa radyal strain +40% olarak değer kazanır.



$$\text{Radiyal Strain: } 2.3 - 1.6 / 1.6 \times 100 = +43.7\%$$

Şekil 17. Radiyal strain

Kısa eksen bakıda end diyastolde miyokard kalınlığı 1.6 cm iken endsistolde 2.3 cm kalınlaşmıştır. Radiyal strain değeri +43.7% olarak hesaplanmıştır

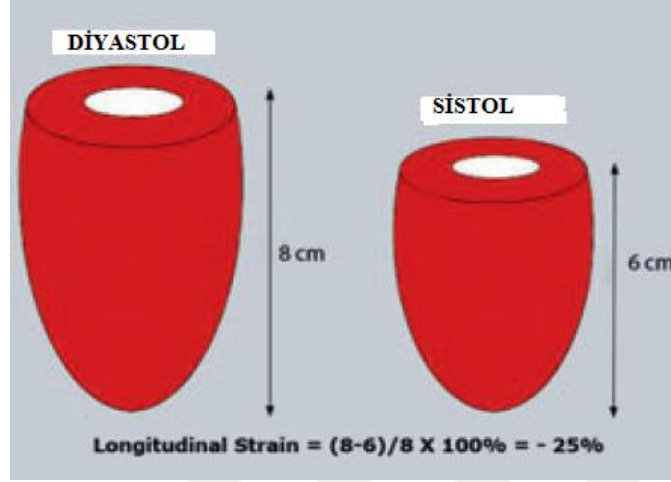


$$\text{Transversal strain } 2.3 - 1.6 / 1.6 \times 100 = +43.7\%$$

Şekil 18. Transversal strain

2.7.4.2.2. Longitudinal Strain

Miyokardın sistol fazında, bazal bölgeden apekse doğru hareketi sırasındaki boyutunda kısalma olması olarak tanımlanır ve sistoldeki kısalma nedeniyle negatif olarak değer olarak ölçülür (Şekil 19).

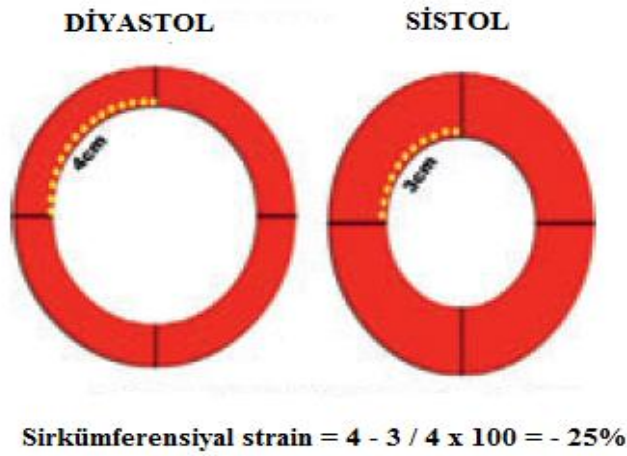


Şekil 19. Longitudinal strain

Endsistoldeki 2 cm kısalma %25 olarak hesaplanmıştır ve kısalma nedeniyle ölçülen longitudinal strain değeri negatif değer almaktadır

2.7.4.2.3. Sirküferensiyal Strain

Miyokardın sistol fazında sirküler çapı boyunca kısalma olması olarak tanımlanır ve sistoldeki bu çapta kısalma nedeniyle negatif değer olarak ölçülür (Şekil 20).



Şekil 20. Sirküferensiyal strain

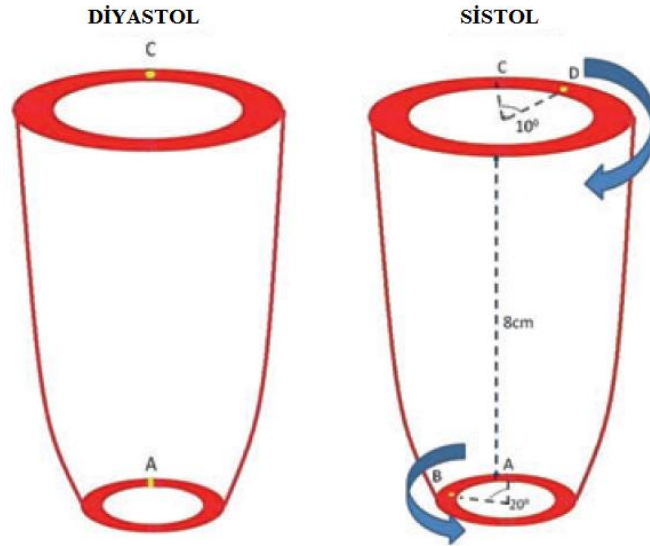
Endsistoldeki sirküler kısalma 2 cm ve %25 olarak hesaplanmıştır ve bu sirküler kısalma nedeniyle ölçülen sirküferensiyal strain değeri negatif olarak ölçülür.

Rotasyonal mekanik parametreleri incelendiğinde;

Rotasyon: Apekten kalbin bazal kısmına doğru sol ventrikül kavitesinden hayali bir çizgi çizilip yaptığı rotasyon ölçümleridir. Saat yönünde olursa negatif (örn. -10°), saat yönü tersine olursa pozitif değer (örn. 10° veya $+10^\circ$) verilir.

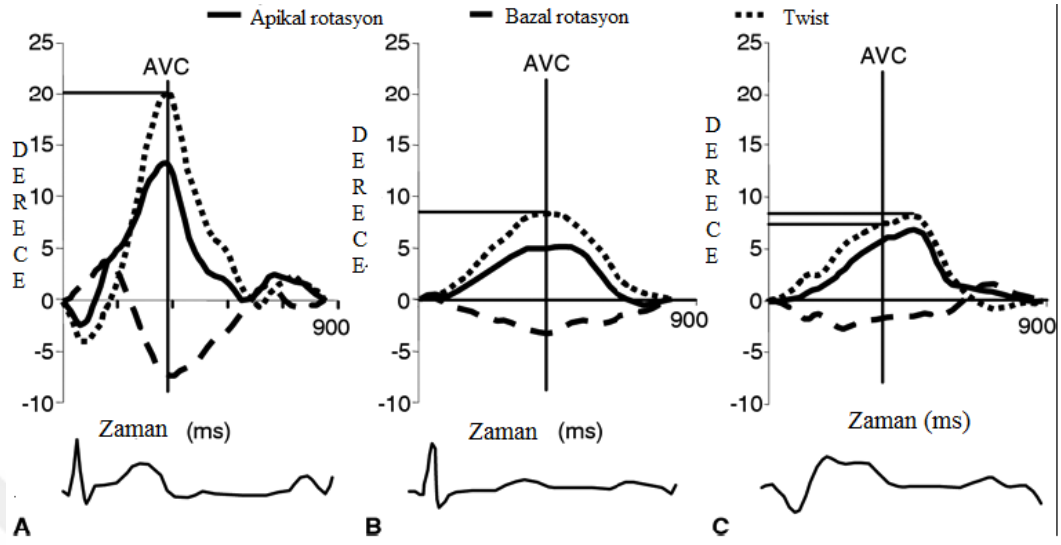
Twist: Cebirsel olarak bazal ve apikal bölgedeki rotasyon hareketlerinin farkını oluşturur. Örneğin apeks 30° saat yönü tersinde rotasyona uğrarken bazal bölge 15° saat yönüne hareket ederse twist 45° ($30 - (-15) = 30 + 15 = 45^\circ$) olarak hesaplanır (Şekil 21).

Torsiyon: Twiste benzer şekilde olsa da sol ventrikül kavite boyuna göre normalize edilmiş halidir. Twist açısının bazalden apekse olan vertikal uzunluğa bölünmesiyle ortaya çıkan santimetre başına düşen açı olarak yansımaktadır (Şekil 21).



Şekil 21. Rotasyonal mekanik parametreleri

Endsistolde apekte endiyastolden (A noktası) endsistole (B noktası) doğru olan rotasyon saat yönü tersine olduğundan $+20^\circ$, bazalde C noktasından D noktasına doğru olan saat yönündeki rotasyon -10° açıdadır. Twist cebirsel olarak bazaldeki noktanın apekstekine göre ne kadar uzaklaştığını ifade ettiğinden $+20^\circ - (-10^\circ) = +30^\circ$ olarak hesaplanır. Torsiyon ise $30^\circ / 8 = 3.75^\circ/\text{cm}$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 22. Normal hastada rotasyon ve twist değerleri azalmış dissenkronizasyon olan ve olmayan değerler

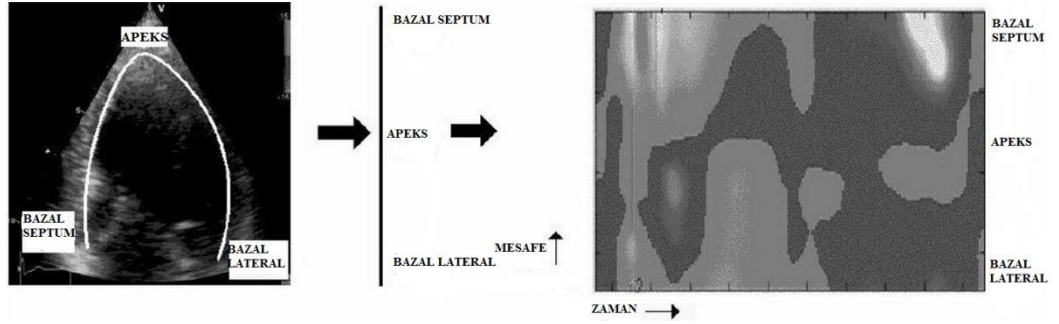
Normal hastada (A), rotasyon ve twist değerleri azalmış dissenkronizasyon olmayan (B), rotasyon ve twist değerleri azalmakla birlikte dissenkronizasyonu olan (C) hastalarda sol ventrikülün iki boyutlu olarak apikal ve bazal rotasyon ile twist eğrilerinin zamana göre grafikleri gösterilmektedir.

Miyokardiyal deformasyonun gösterilmesiyle önce erişkinlerde, yakın zamanda da çocuklarda olmak üzere deformasyon ölçümlerinin normal değer aralıkları tanımlanmaya başlamıştır[64]. Yingchoncharoen ve arkadaşlarının metaanalizinde global longitudinal strain -15.9 % ile -22.1%, global sirküferensiyel strain -20.9% ile -27.8%, global radyal strain 35.1% ile 59% arasında olduğu gösterilmiştir. Lorch ve arkadaşlarının 284 sağlıklı çocuk üzerinde 2D STE yöntemiyle ölçtükleri miyokard longitudinal strain, strain rate ve velosite değerleriyle referans aralıklar 2008 yılında yayınlanmıştır[65]. Çocukluk yaş grubunda longitudinal sistolik strain septal değerleri $(-18.30\% \pm 6.67\%)$, lateral değerleri ise $(-20.68\% \pm 8.08\%)$ olarak belirtilmiştir. Yaş gruplarına göre ayrıldığında yaşa bağlı değişiklik olmadığı aynen erişkinlerde

olduğu gibi gösterilmiştir. Sato ve arkadaşlarının çalışmasında popülasyondaki 180 çocuk değerlendirilerek radyal ve sirküferensiyal strainin normal aralıkları saptanmıştır[66]. Sirküferensiyal strain anteroseptal bölgede en yüksek değerde iken, septal, anterior, inferior, lateral ve posterior segmentlerde sırayla azalmaktadır. Radyal strain ise posterior, inferior, lateral, septal, anterior segmentlerde sırasıyla azalmaktadır. Sonuçta radyal strain değerinin az olduğu segmentlerde sirküferensiyal strainin yüksek olduğu ve bunun tam tersi gösterilmiştir. Longitudinal ve radyal strain değerleri azalmış ancak EF değeri korunmuş fakat fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bunun nedeninin sirküferensiyal strain sayesinde olabileceği belirtilmiştir [66]. Yine benzer şekilde bir sonuç da Familial Hiperkolesterolemi nedeniyle izlenen çocuk hastalarda gösterilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonunun korunmasında longitudinal ve sirküferensiyal strainin azalması sonucu kompanzatuvar olarak radyal strain değerlerinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca sağlıklı kontrol grubunun da segmentlere göre strain değerleri ayrı ayrı çıkarılmıştır [67].

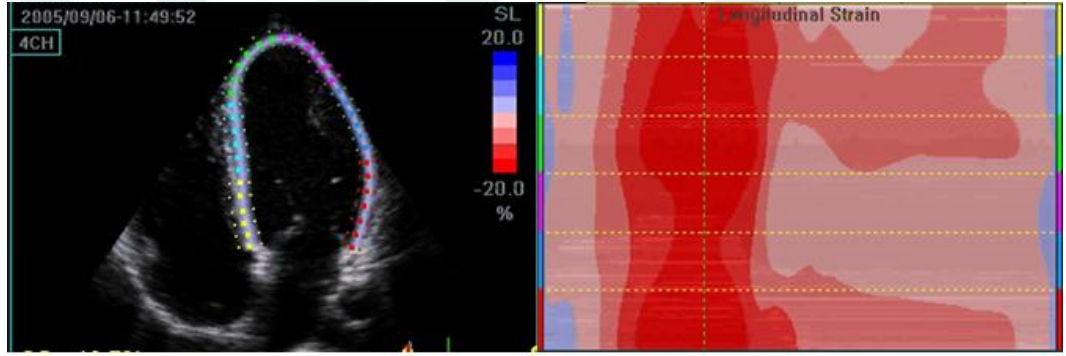
2.7.4.3. CAMM (Curved anatomicalM-mode = anatomik M-mod eğrisi)

Anatomik M mod eğrisi Brodin ve Olstad tarafından ilk defa tanımlanan ve ventrikül duvarının bir bütün halinde zamansal olarak haritalanmış halidir. Miyokardın tam ortasından çizilen bazal septumdan başlayan, apeks ve bazal lateral duvardan geçen çizginin doku Doppler veya strain görüntüleme yöntemleriyle haritalanır (Şekil 23 ve 24).



Şekil 23. M-mod eğrisi

Bazal septumdan başlayan, apeks ve bazal lateral duvardan geçen çizginin miyokardın tam ortasından geçecek şekilde çizildiğinde açılmış halini yansıtmaktadır. Y eksenini katedilen mesafeyle ilgili bilgi verirken, x eksenini velositeyi yansıtmaktadır



Şekil 24. 2D strain ile elde edilmiş renkli M-mod eğrisi

Altı farklı segment farklı renklerle özdeşleştirilmiş ve deformasyon dereceleri mavi ile kırmızı renk arasındaki tonlarla şematize edilip haritalandırılmıştır

Global strain ve strain rate ventriküler fonksiyonları global olarak gösteren, kolay ve uygulanabilir yöntemler sonucu elde edilen ölçümlerdir. Yazılım programlarının sağlamış olduğu, üç farklı görüntüleme planında altı ayrı segment, toplamda 18 segment olmak üzere sonuç alınmaktadır. Miyokardın apikal seviyesi daha az yer kaplamasına rağmen bu segmentlere ayrılma formülü eşit ağırlıkta yayılım göstermektedir. Bu dağılımın oransal olarak daha düzgün olabilmesi için ASE (Amerikan Ekokardiyografi Birliği) / EAE (Avrupa Ekokardiyografi Topluluğu) tarafından önerildiği biçimde ortalama ölçümlere

sadece dört apikal segment olarak dahil edilmekte yani 16 segment olarak kullanılmaktadır [68]. Strain ve strain rate ölçümlerinin vücut ölçümlerine göre normalize edilmesine gerek yoktur. Ölçümlerin zaten varolan ventrikül boyutlarına göre korele edildiğini düşünürsek tekrar normalize edilmesi hataya neden olur. Benzer örnek stroke hacminin diyastol sonu hacime oranı olan ejeksiyon fraksiyonu için düşünülecek olursa hiçbir zaman tekrar vücut ölçümüne göre normalize edilmediği de hatırlanmaktadır. Speckle tracking yöntemiyle global strain ölçümü yeni ortaya çıkan global olarak sol ventrikül ölçümüne yarayan bir metottur[69]. Ejeksiyon fraksiyonunun eksiklerini gidermekle kalmayıp hipertrofik, küçük ventriküllerde daha doğru ve daha sensitif sonuçlar vermektedir. 2D strain ölçümünde kullanılan uygulamalar ağırlıklı olarak atriyoventriküler düzlemdeki hareketin duvar doğrultusundaki uzanımı prensibine dayanmaktadır. Sinyal yetersizliğine bağlı eksik görüntülere ve reverberasyona (yankılanma) bağlı olarak bölgesel infarkt görünümünün global ventrikül ölçümleri üzerine etkisini bu yöntem en aza indirmektedir.

Bölgesel sistolik fonksiyon değerlendirmesinde geleneksel olarak kullanılan metot gözlemsel duvar hareket skorlamasıdır. Bu skorlamaya göre 4 veya modifiye olarak 5 skor kullanılır.

Skor 1: Normokinetik (miyokardiyal segmentin normal kalınlaşması), Skor 2: Hipokinetik (miyokardiyal segment kalınlaşmasında azalma), Skor 3: Akinetik (miyokardiyal segmentin kalınlaşmasının kaybolması), Skor 4: Diskinetik (paradoksik sistolik hareket), Skor 5: Anevrizmatik () olarak puanlanır ve toplam skor segment sayısına bölünerek ortalama skor elde edilir. Global fonksiyon

olarak değerlendirilebilen bu ölçüm enfarkte ventriküllerin EF ölçümüyle de korelasyon göstermektedir. Herhangi bir dilate kardiyomiyopatide EF değerinden bağımsız olarak her segmentte hipokinezi olacağı için indeksi ortalama 2 olacaktır. Yani bu skorlama eğer bölgesel farklılık olmayan durumlarda yapılırsa anlamını yitirmektedir. Longitudinal strain ölçümleri de bu bölgesel duvar hareket skorlarının parametrik görüntülemeye benzer bilgilerini vermektedir, aktif kasılma ile ‘tethering’ etkisi denilen pasif harekete bağlı olarak deformasyonun ayırımında ön plana çıkmaktadır.

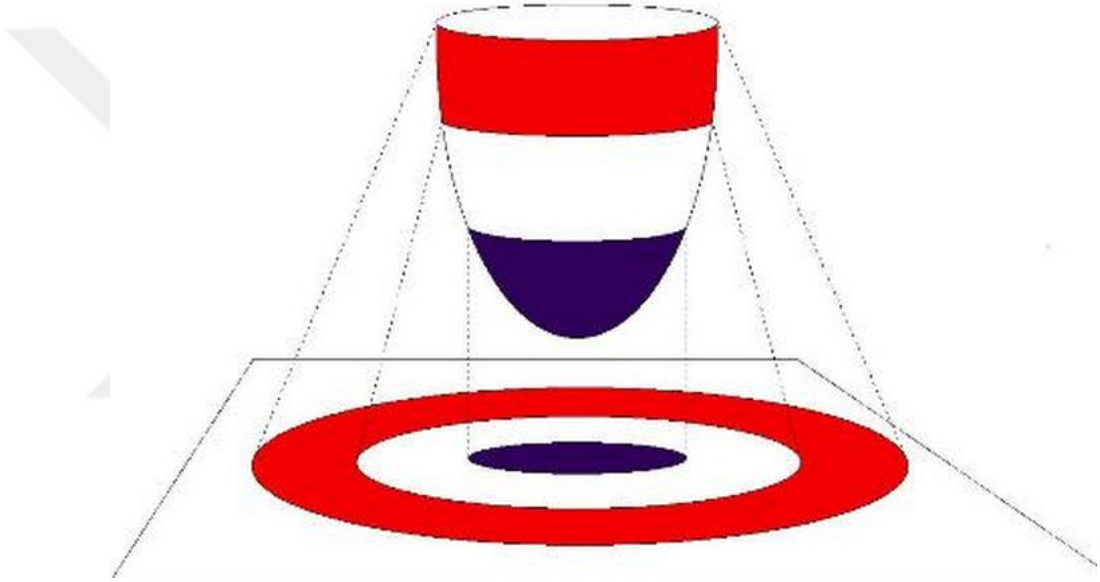
2.7.4.4. Bull’s Eye Grafiği

Anatomik M-mode eğrisine benzer şekilde ventrikülün yapısal olarak segmentler halinde iki boyutlu yapıda olacak şekilde ancak zamansal olarak boyutu bulunmayan, zamanın bir noktasında temsil edilen segmentlerin duvar hareket skorlarını, strain değerlerini yansıtmakta olan bir haritalamadır (Şekil 25).



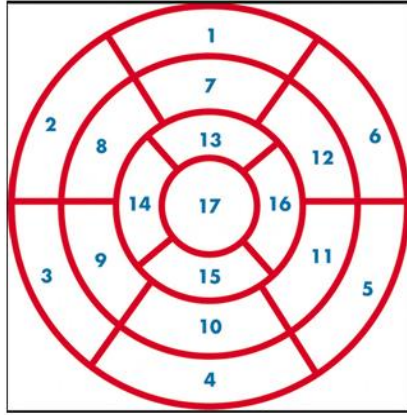
Şekil 25. Segmental sistolik segment değerlerinin haritalanması

Dünya yüzeyinin düz bir haritaya çizilmesine benzer olarak düzlemsel planda sol ventrikülün projeksiyonu prensibiyle ortaya çıkan bu haritada apikal alanlar merkezde bazal alanlar ise perifer kısımda yer almaktadır ki bunun sonucunda apikal alanlar gerektiğinden daha az, bazal alanlar ise daha fazla olarak temsil edilmektedir (Şekil 26).



Şekil 26. Sol ventrikülün düzlemsel olarak projeksiyonuyla bulls eye çizimi

Bu son derece kullanışlı yöntem sayesinde sol ventrikülün aşağıda şematize edilen segmentler halindeki (Şekil 27) end-sistolik strain değerleri haricinde global olarak da ölçümelerini bir bakışta değerlendirmek mümkün olmaktadır.



- | | | |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. Bazal anterior | 7. Mid-anterior | 13. Apikal anterior |
| 2. Bazal anteroseptal | 8. Mid-anteroseptal | 14. Apikal septal |
| 3. Bazal inferoseptal | 9. Mid inferoseptal | 15. Apikal inferior |
| 4. Bazal inferior | 10. Mid-inferior | 16. Lateral |
| 5. Bazal inferolateral | 11. Mid-inferolateral | 17. Apeks |
| 6. Bazal anterolateral | 12. Mid-anterolateral | |

Şekil 27. Görsel olarak 17 segment modelinin numerik sınıflandırması

Anüler yer değiştirme ve velositesinin ölçümleriyle bölgesel enfarkt sonucu azalmış kılma gücünün global olarak saptanabildiği, segmental değerlendirme hususunda bilgi veremediği bilinmektedir. Anterior duvar enfarktlarında inferior lezyonlarına göre mitral anülüs hareketinin infarkt büyüklüğüne göre farklılık gösterdiği de saptanmıştır. Mitral ölçümlerin segmental olarak değerlendirme yapılabilen strain, strain rate ölçümlerine nazaran enfarkta uğramış alanların yakın ve uzaklığına göre farklılık göstermediği gösterilmiştir [70]. Bazal kısımdan apekse doğru gidildikçe sistolik deformasyon (strain) ve velosite gradientinin (strain rate) giderek azalmakta olduğu yakın geçmişteki yayınlarda bildirilmekle birlikte daha yakın zamanda 2D STE ile DDG tekniğiyle yapılmış serilerde fark olmadığı da belirtilmektedir [71]. Aynı çalışmada daha önce lateral duvar hareketlerinin septuma göre sistolik anüler velositelerinin daha yüksek olduğu bilgisine ek olarak deformasyon parametrelerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Segmentlerin birbirleri ile ilişkilerine bakıldığında ise deformasyon parametrelerinin yük bağımlı olduğu görülmektedir. Herhangi bir segmentteki enfarkta bağlı olarak yük ile kontraktilite

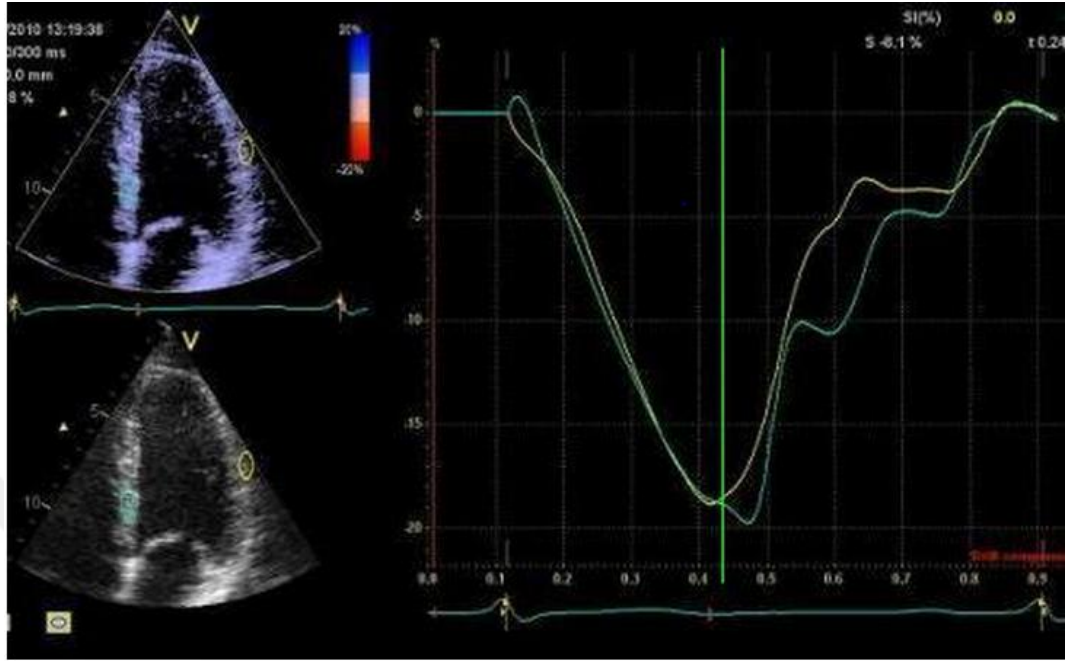
oranının etkilendiği görülmektedir. Apekteki lezyonlarda eğer kontraktilite o bölgede azaldıysa o segmentin hareketi kaybolmakta ve derecesine göre akinezi veya hipokinezi oluşmakta, eğer güç kaybı, kontraktiliteden tam olarak yoksunsa diğer bazal bölgelerdeki deformasyona karşı gösterdiği direnç yüksek olduğundan gerilme hareketi izlenecektir. Bazal bölgelerdeki enfarktlara bağlı lezyonlarda ise anülüse yakın olduğundan hareket serbestliği olmaktadır. Kontraktilite tamamına yakın yitilirse o segmentteki yük azalır ve normal segmentlere karşı direncin düşmesine neden olan mitral anülüsün hareketi sonucu kısalma meydana gelir.

Bölgesel değerlendirmelerdeki transmural lezyonlarda sirküferensiyal ve transmural strain değerlerinin longitudinal strain ölçümlerine nazaran daha hassas olduğu bilinmektedir. Transmural olmayan lezyonlarda endokardiyal sirküferensiyal strain en değerli ölçümken sırasıyla sonrakiler total duvar kalınlığı ve epikardiyal sirküferensiyal strain ölçümleridir. Transmural lezyonlarda ise en değerli ölçüm epikardiyal sirküferensiyal strain iken, bunun ardından eşit etkide olduğu bilinen total duvar kalınlığı ve epikardiyal strain gelmektedir [61].

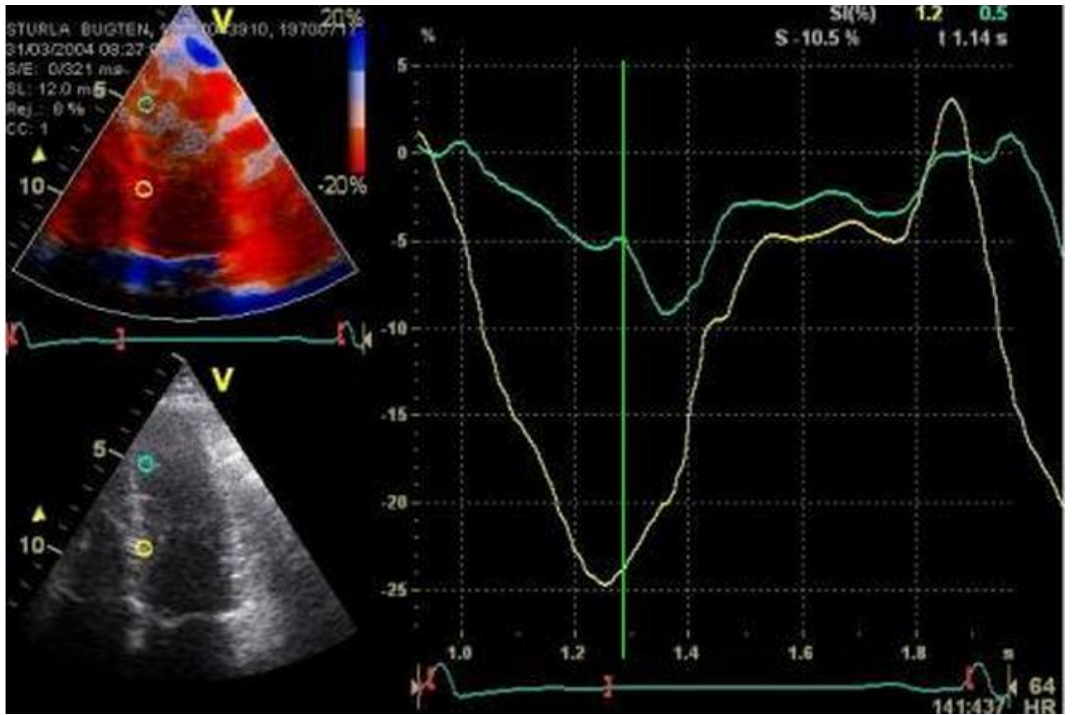
2.7.4.5. Postsistolik Kısalma

Aortik kapak kapandıktan sonra bir segmentte sistolik kısalmanın devam etmesine bağlı olarak sistolik ve postsistolik pik olarak iki ayrı pik görünümü ortaya çıkar. İskemiye bağlı olarak ve yüksek kalp hızlarında görülebilmektedir. Az miktarda gecikme de normal segmentlerin üçte birinde olabilmektedir. Patolojik strain olarak değerlendirme azalmış sistolik strain yanında yüksek

postsistolik strain değeri ve gecikme zamanında artış olarak tanımlanmaktadır (Şekil 28 ve 29). Sistol sırasında gerilen segmentlerin elastisitesinde problem olmadığı takdirde tekrar eski durumlarına geri dönerler (recoil). Postsistolik kasılmanın oluşması gerilme ve tekrar eski durumuna geri dönme mekanizması ile açıklanabilir. Etkilenmiş olan segmentte sistolik kısalma sorun olmasa da diğer normal segmentlerle olan ilişkisi bu mekanizma içerisinde rol almaktadır. Akut iskemi gelişen olaylarda sarkoplazmadaki kalsiyum boşalması gecikeceğinden buradaki gerilme de ventrikülün diğer segmentlerine oranla uzamaktadır. Aynı zamanda bunun anlamı diğer segmentlerde relaksasyon olurken bu relaksasyona bağlı olarak gücün azalmasıyla etkilenmiş segmentte gerilmenin devam etmesidir. Aslında azalmış fakat uzamakta olan kontraksiyonun erken diyastoldeki görünen şeklidir. Postsistolik kısalma, o segmentteki enfarkt sonrası birinci haftada segment alanı sınırında, üç ay sonra da o segmentte kaybolmaya başlar. Enfarkt olan segment alanı sınırın ve segmentlerde postsistolik kısalma benzer olsa da, enfarkt olan segmentin pik sistolik strain değerleri belirgin olarak azalmıştır [72].



Şekil 28. Bazal segmentin normal sistolik kısalmasının yanında apikal segment sistolik kısalmasının azalması ve postsistolik kısalma



Şekil 29. Aort kapak kapanmasını temsil eden yeşil dik çizgiden kısa süre sonra meydana gelen lateral duvarın sistolik kısalması

2.7.5. 2D STE Klinik Kullanımı

1. Miyokard iskemisi: 2D STE strain azalması geleneksel görsel yöntem olan duvar hareket değerlendirmesine göre daha kesin ve objektif bir yöntemdir

Koroner arter hastalıklarındaki iskemik alanların longitudinal, radial ve sirküferensiyel strain değerleri azalmaktadır

Radial strain tarafından saptanan postsistolik kalınlaşma (deformasyon) iskeminin ciddiyeti ile korelasyon gösterir

2. Miyokard enfarktüsü: Subendokardiyal ile transmural enfarkt arasındaki farkı daha düşük strain değerleri ile gösterir

Azalmış sol ventrikül subendokardiyal twist değerleri ile ST segment yükselmesi olan miyokard enfarktüsü olan hastaları belirtir

Azalmış sol ventrikül torsiyonu ve segmental longitudinal strain değerleri miyokard enfarktüsü sonrası progresif sol ventrikül dilatasyonunu öngörmektedir

3. Miyokard canlılığı: 2D STE strain azalması, düşük doz dobutamin-stres ekokardiyografi sırasında görsel olarak duvar hareket değerlendirmesine göre miyokard canlılığını göstermek açısından daha kesin ve objektif bir yöntemdir. 2D STE ‘tethering’ etkisine bağlı olarak oluşan pasif duvar hareketlerinin aktif kontraksiyonlardan ayrımını sağlar.

4. Kalp yetmezliği ve normal LVEF: Egzersiz ve dinlenme halinde gecikmiş ve azalmış sol ventrikül ‘untwisting’ hareketinin saptanması

5. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT): CRT yanıtını öngörmekte kombine olarak DDG ile longitudinal strain ve 2S STE ile radial strain değerlerinin kullanılması Longitudinal strain gecikme indeksinin (Pik ve end-

sistolik strain farkı) >%25 olması CRT yanıtını öngörmektedir. CRT sonrası uzun dönem sağkalımları ve sol ventrikül EF değerlerini öngörmekte radyal ve transversal strain değerlerinin, longitudinal ve sirküferensiyal strain değerlerine göre daha anlamlı olduğu saptanmıştır[73]

6. Stres kardiyomiyopati: Apikal ve midventriküler segmentlerdeki azalmış longitudinal strain değerlerinin saptanması

7. Restriktif kardiyomiyopati: Azalmış sol ventrikül longitudinal deformasyon ve twist mekaniklerinin saptanması

8. Konstriktif perikardit: Azalmış sol ventrikül sirküferensiyal deformasyon ve torsiyonu

9. Kalp nakil alıcılarında koroner stenoz ve rejeksiyonu saptanması: Akut rejeksiyonla ilişkili olarak global radial strain değerlerinde akut olarak $\geq$ %15 azalma olması. Ciddi derecede koroner arter stenozlarında istirahat halinde strain ve strain rate değerlerinde azalma olması

10. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin erken saptanması: Histolojik değişikliklerle ilişkili olacak şekilde EF değerlerindeki azalma öncesinde radial strain değerlerinde azalma görülebilmesi[74]

11. Subklinik hastalığın ve erken miyokardial tutulumun saptanması: Sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik skleroz, amiloidoz, Duchenne müsküler distrofi ve Kawasaki sendromlu hastalarda EF değerlerindeki değişiklikler öncesinde strain değerlerinde azalma görülebilmesi

12. Valvüler kalp hastalıkları: Ciddi aort stenozu ve normal sol ventrikül EF değerlerine sahip hastalarda azalmış radial, sirküferensiyal ve longitudinal

strain değerleri ve kapak değişimi sonrasındaki uzun dönemde bu değerlerde EF değişikliği olmadan anlamlı düzelme olması

13. Konjenital kalp hastalıkları: Atrial septal defekt- bazal saat yönündeki rotasyonun sistol sırasındaki azalması.

Fallot tetralojisi- sağ ventrikül global longitudinal strain ve strain rate değerlerinin anlamlı derecede azalması

Yukarda da belirtildiği gibi sol ventrikül sistolik fonksiyonunun global veya bölgesel olarak değerlendirilmesinde geleneksel yöntemlere göre üstünlüğü gösterilmiştir. Strain ve SR görüntüleme miyokardiyal mekaniğin daha iyi anlaşılmasını sağlayan fizyolojik veriler sağlamış olup, günümüzde en önemli klinik kullanımı miyokardiyal canlılığın ve sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesidir. Günlük kullanımını engelleyen nedenler; kompleks metodoloji, teknik verilerin elde edilmesi ve analizinin özellikle çocuklarda zor olması, değişik uygulamalarda hangi parametrenin daha üstün olduğu konusunda fikir birliğinin olmamasıdır.

Çalışmamızda kardiyotoksik ajana maruz kalmış ocuk hastaların konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlerle sol ventrikül disfonksiyon bulguları gelişmeden olası subklinik disfonksiyon varlığının Doppler görüntüleme, doku Doppler görüntüleme, 2D strain ölçümleriyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Onkoloji ve Kardiyoloji bölümlerinde malignensi tanısıyla izlenen ve çalışma kriterlerine uygun olan 6 yaş-18 yaş arası 23 hasta çalışmaya alınmıştır. Kardiyak patolojisi olmayan, üfürüm nedeniyle kliniğimize yönlendirilen 6 yaş 18 yaş arası 17 sağlıklı çocuk çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda bulunan olguların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi), standard ekokardiyografi verileri, Doku Doppler Görüntüleme ve 2D STE Strain ekokardiyografi ile yapılan ölçümleri değerlendirilmiştir.

Çalışma öncesinde, hasta ve kontrol grubu olgular için etik kurul izni (6 Ocak 2014 tarihli ve 8 no'lu karar) alındı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Olguların antropometrik ölçümleri (Boy, kilo, VYA) çocuk kardiyoloji asistanı tarafından yapıldı. Ölçümler için hassas olan NAN marka standart boy ve kilo ölçer kullanıldı. Vücut yüzey alanı Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı; Vücut yüzey alanı= $\sqrt{(\text{boy (cm)} \times \text{ağırlık (kg)})/3600}$.

3.2.1. Ekokardiyografi Ölçümleri

Çalışmamızda tüm hastalardan ve kontrol grubundan transtorasik ekokardiyografik kayıtlar alındı. Tüm ölçümler aynı çocuk kardiyoloji yan dal asistanı tarafından gerçekleştirildi. Ekokardiyografik inceleme sırtüstü, gerektiğinde, sol lateral dekübitis pozisyonunda, istirahat halinde ve sedasyon kullanılmadan” GE Vivid E9® ekokardiyografi cihazı ile (Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway), M5S (5Hz) ve 4V prob kullanılarak yapıldı. M5S prob ile parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksenden mitral kapak, papiller kas ve apekten geçen üç farklı seviyedeki, apikal eksenden iki, üç ve dört boşluk görüntüler elde edildi. 4V prob ile apikal eksenden dört boşluk görüntüler elde edildi. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW, CW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ve 2D STE ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. İşlem elektrokardiyografik monitorizasyon eşliğinde yürütüldü. Sol ventrikül ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği’nin çocuklar ve konjenital kalp hastaları için ayrıca hazırladıkları kılavuz önerilerine göre yapıldı [75].

3.2.1.1. İki Boyutlu Ekokardiyografik Ölçümler

Parasternal uzun pencereden sol ventrikül, sol atriyum ve aortanın birlikte görüldüğü ve aortik kapağın net olarak izlendiği görüntüde, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı(LVSDD), interventriküler septum sistol

ve diyastol kalınlığı (İVSS ve İVSD), arka duvar sistol ve diyastol kalınlığı (LVPWS ve LVPWD) kaydedildi.

Aynı pozisyonda arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı ölçümleri yapılarak kısalma fraksiyonu (FS, fractional shortening) $[(LVEDD-LVESD)/LVEDD] \times 100$ formülü ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise $[(LVEDD^3-LVESD^3)/LVEDD^3] \times 100$ formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül kütlesi (LVM) $0.8 \times 1.04[(LVEDD + IVSD + LVPWD)^3 - LVEDD^3] + 0.6$ formülü ile ve sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) de vücut yüzey alanına oranı alınarak hesaplandı. Relatif duvar kalınlığı $2 \times LVPWD / LVEDD$ formülü ile hesaplandı. Bu ölçümlerde de referans olarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuz önerileri referans alındı[68, 76].

3.2.1.2. “Pulsed” Doppler Ekokardiyografik Ölçümler

Standart “Pulsed” Doppler akım ölçümleri apikal dört boşluk pozisyonunda mitral kapak seviyesinden yapıldı. Diyastolik mitral kapak akımı ile ilgili ölçümler için, apikal dört boşluk pozisyonu kullanılarak mitral E dalgası, mitral A dalgası velositeleri, mitral E dalgasının deselerasyon zamanı ölçüldü ve mitral E/A velosite oranı hesaplandı.

Mitral E dalgası: Diyastolik erken doluş pik velositesi (hızlı ventriküler doluş) Mitral A dalgası: Diyastolik geç doluş pik velositesi (atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş) E/A oranı: Diyastolik erken doluş pik velositesi / Diyastolik geç doluş pik velositesi DZ (ms): Deselerasyon zamanı (E dalgasının en yüksek noktasından Doppler eğrisinin bazale döndüğü kısma kadar olan aralık)

3.2.1.2.1. Mitral Anüler Düzlem Sistolik Hareketinin Ölçülmesi

Mitral anüler düzlem sistolik hareketi (MAPSE), apikal dört boşluk pencerede mitral lateral anülüsün M-Mod ekokardiyografik görüntülenmesi ile ölçüldü. Sol ventrikül lateral mitral anülüsün sol ventrikül sistolü sırasında diyastolik pozisyonundan apekse doğru katettiği en fazla mesafe MAPSE değeri olarak kaydedildi.

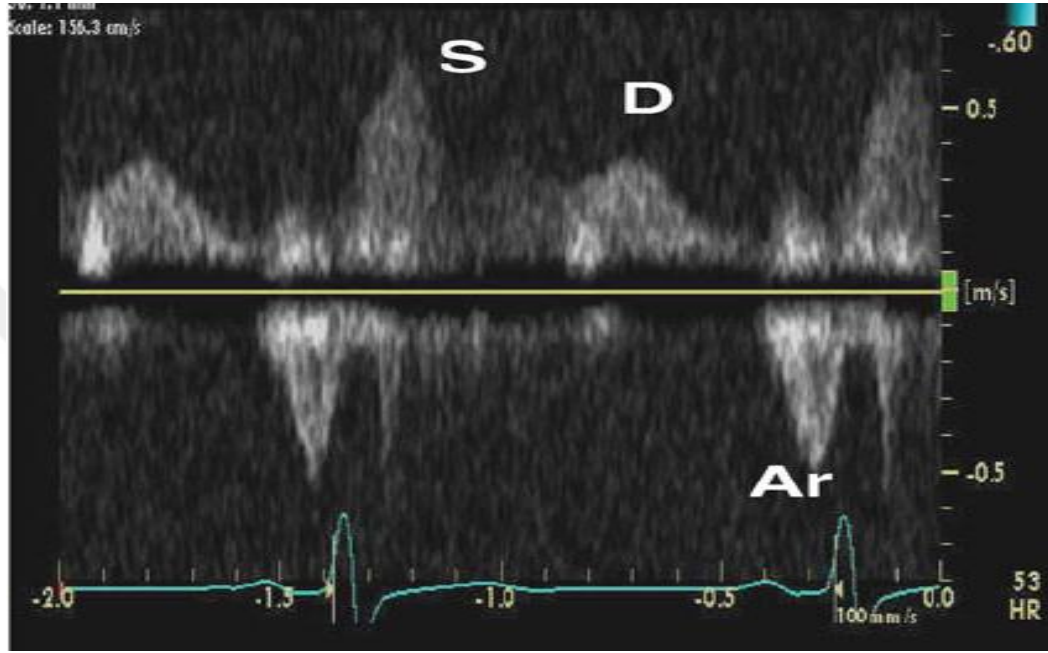
3.2.1.2.2. Mitral Kapak Yayılım Hızı (Mitral Propagation Velocity= V_p)

Apikal dört boşluk incelemede M-mod mitral kapaktan sol ventrikül apeksine akımın ilerlediği eksene konulduktan sonra renkli görüntü alınmasıyla elde edilen renkli akım görüntüsüyle değerlendirilmektedir. Renkli M-mod Doppler tekniğiyle mitral kapak santralinden en yüksek hıza ulaşan renk mavi olarak görülmektedir. Erken dolum esnasına denk gelen bu eğim mitral eksen boyunca sol ventrikül kavitesine uzanan ve bu kaviteye doğru 4 cm olacak şekilde ölçünce elde edilen hızdır.

3.2.1.2.3. Pulmoner Venöz Akım Ölçümleri

Apikal dört boşluk incelemede renkli görüntü eşliğinde sağ üst pulmoner ven lokalizasyonu kolayca belirlenerek, pulmoner ven girişinden yaklaşık 0.5 cm mesafeye “Pulsed” Doppler konularak ölçüm yapılır. Ayaktan takip edilen hastalardaki ölçümlerden elde edilme oranı yoğun bakım hastalarına oranla daha yüksek olup %80 civarında olduğu belirtilmektedir [77]. Pulmoner venöz akım ölçümlerinden pik sistolik dalga (S) velositesi, pik antegrad diyastolik (D)

velosite, bu velositelerin (S/D) oranı ve geç diyastolde ortaya çıkan ters dalganın (Ar) velositesi ve süresi ölçülmüştür (Şekil 30).



Şekil 30. Pulmoner venöz akım ölçümleri

3.2.1.3. “Pulsed” Doku Doppler Ekokardiyografik Ölçümler

Doku Doppler ekokardiyografi ile en iyi örneğin gözleendiği ve en yüksek amplitüde sinyallerin alındığı kayıtlar değerlendirilmeye alındı. Cihaz üzerinde bulunan doku Doppler görüntü özelliği aktive edilerek apikal 4 boşluk renkli doku Doppler görüntüleri alındı. Nyquist limit -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığında ve yüksek ‘frame rate’ olacak şekilde ayarlandı. Renkli doku Doppler ile dört boşluk pozisyonunda; sol ventrikül serbest duvarı ve septumun bazal kısımlarından örnekler alınarak; kardiyak siklus boyunca S, E’, A’ dalgaları, ejeksiyon zamanı (EZ), izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ), izovolumetrik relaksasyon

zamanı (İVRZ) ölçümleri yapıldı ve miyokard performans indeksi (MPI) ($MPI = IVKZ + IVRZ/EZ$) hesaplandı.

3.2.2. 2D STE Ölçümleri

Teknik olarak PACS (Görüntü arşivleme ve iletişim sistemi) sistemi verileri DICOM (Tıbbi Dijital görüntüleme ve iletişim) formatı kullanılarak kaydedilmiştir. Bu ham verilerin saniyedeki görüntü sayısı 30 Hz civarına düşürülerek kaydedilir. Bu düşük oranlarda strain analiz değerlerinin de normalden daha az ölçülmesine neden olmaktadır. Genel olarak kabul edilen bu değerlerin optimal olarak 50-90 Hz aralığında tutulması gerektiğinden bizim çalışmamızdaki değerler de bu aralıkta tutulmuştur. Dijital olarak üç ardışık kardiyak siklus boyunca elektrokardiyografik olarak QRS dalgasının R dalgası başlangıcı esas alınarak kaydedilmiştir.

Aortik kapak kapanma ve mitral kapak açılma zamanları sol ventrikül çıkım yolu görüntülerinden “Pulsed” Doppler ölçümleri ile manuel olarak belirlenerek pik sistolik strain değerleri için referans alınmıştır.

Longitudinal strain ölçümleri için M5S Hz prob kullanılarak sol ventrikül apikal iki ve dört boşluk kesitleriyle uzun eksen görüntü kesitleri kullanılmıştır.

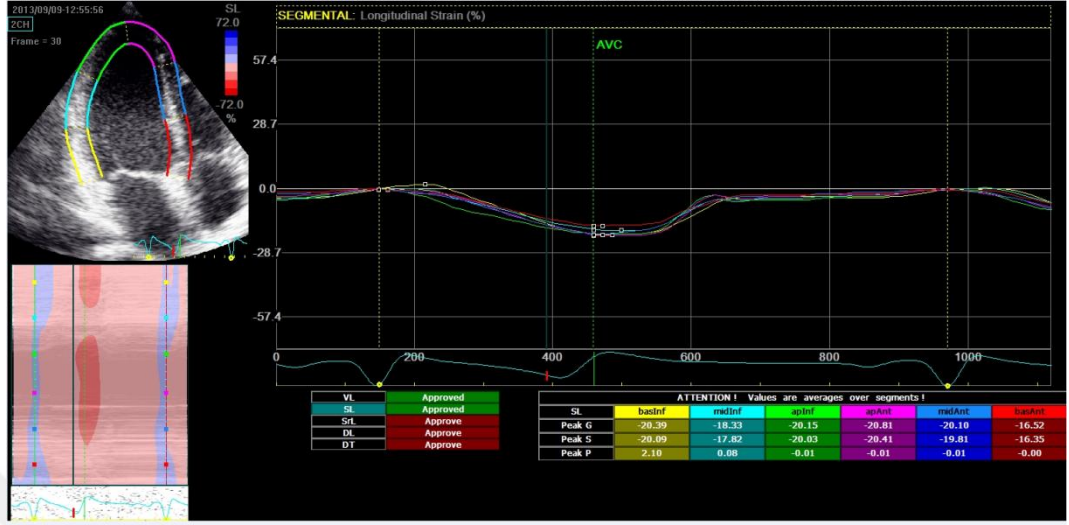
Radiyal ve sirküferansiyal strain ölçümleri için de M5S Hz prob kullanılarak sol ventrikül kısa eksen sirküler görüntüleri standart olarak kullanılmıştır. Bazal bölge analizi için mitral kapağın seviyesinden geçen kesit, mid-ventrikül bölge analizi için papiller kas seviyesinden geçen kesit, apikal

bölgenin analizi için de papiller kas yerleşim yerinin altındaki seviyeden geçen kesitler kullanılmıştır.

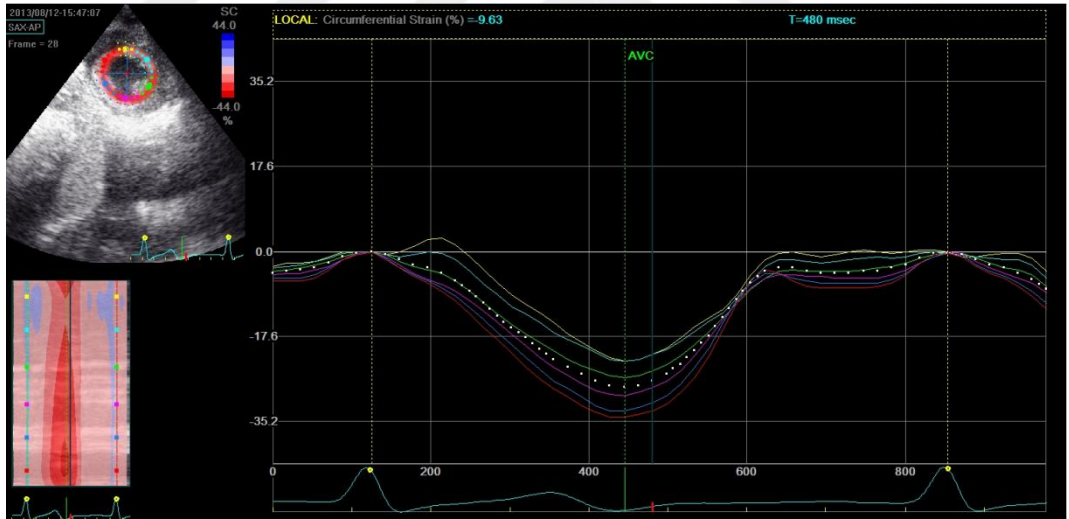
Dijital olarak kaydedilen iki boyutlu sine halkası formatındaki görüntüler sonradan yazılım (EchoPAC PC version 6.0.0; GE Vingmed Ultrasound AS) kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz esnasında iki boyutlu görüntülerdeki en kaliteli kardiyak siklus saptanarak, end-sistolik çerçeve anında sol ventrikül endokardiyal sınır manüel olarak çizilmiştir. İkinci bir yöntem olarak da yazılım özelliği olan ROİ (Region of interest=İlgilenilen bölge) yardımıyla seçilen end-sistolik çerçeve anında sol ventrikül endokardiyal sınır endokard ile epikard tabakası otomatik olarak çizilmiştir. ROİ genişliği sol ventrikül duvar kalınlığının tamamını örtecek şekilde çizilmiştir ve gerekliyse manüel olarak da değiştirilerek düzeltilmiştir. Miyokard üzerindeki sabit objelerin otomatik olarak her çerçevede izlenmesi mutlak farkların toplamı algoritmasına dayanarak analiz edilmiştir. Yazılım tarafından görüntüsü uygun olup, o bölgedeki benek izleme yönteminin uygun olduğu kabul edilen segmenler kutucuklarda yeşil olarak belirtilmiş ve bu uygunluk esas alınmıştır.

Çevrimdışı olarak yerel iş biriminde yazılımla hesaplamalar sonucunda strain, hız, yerdeğiştirme eğrileri, Bulls Eye grafiği ortaya çıkmıştır. Yazılım otomatik olarak Amerikan Kalp Birliği'nin sınıflandırmasına göre her eksendeki görüntüleri altı ayrı segmente ayırmakta ve adlandırmaktadır[68]. Apikal bakılardan (iki, üç ve dört boşluk) elde edilen sol ventrikül ölçümleri apikal, mid ve bazal kesitler olmak üzere septal, lateral, inferior, anteroseptal ve posterolateral duvar segmentleri olarak analiz edilmiştir. Parasternal bakılardan elde edilen sol

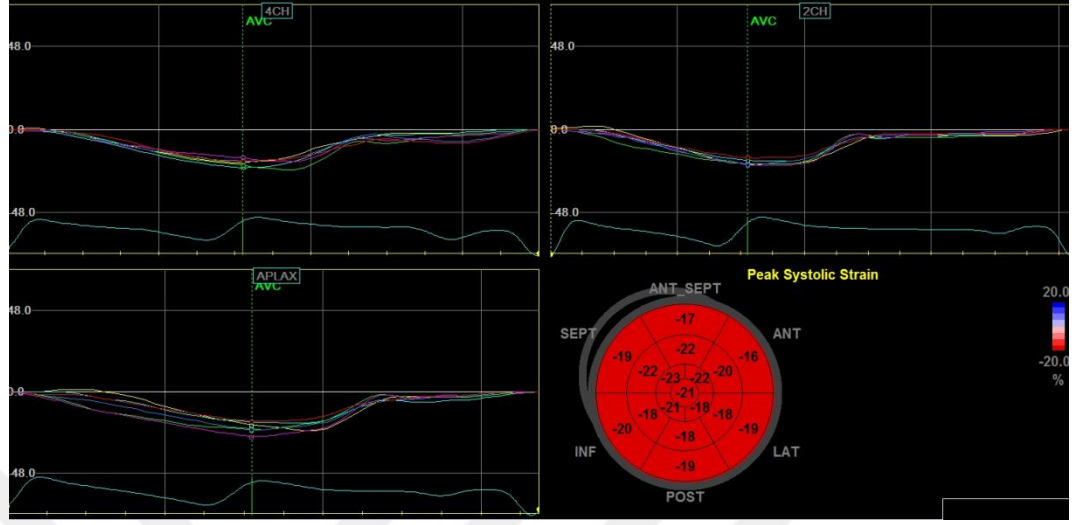
ventrikül kısa eksen görüntüler ise apikal, mid ve bazal kesitler olmak üzere anteroseptal, anterior, lateral, posterior, inferior ve septal duvar segmentleri olarak analiz edilmiştir. Strain eğrileri üç ardışık kardiyak siklus olarak hesaplanmış ve değerleri analiz edilmiştir. Bu üç ardışık kardiyak siklusun uzunlukları ortalama siklus uzunluğundan $> \%10$ farklı olması durumunda ortalama değer veren analiz hesabından otomatik olarak yazılım tarafından dışlanmış ve diğer hesaplamalara da katılmasına olanak verilmemiştir. Miyokardiyal longitudinal, radyal ve sirküferensiyal strain değerleri elde edilmiştir. Global strain ortalama değeri apikal üç farklı bakıdan (iki, üç ve dört boşluk) elde edilen 18 segmentteki değerlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Radyal ve sirküferensiyal strain değerlerinin ortalaması kısa eksen bakılardan elde edilen 18 segmentteki değerlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Strain değerleri birimsizdir ve yüzde değer olarak belirtilmiştir. Negatif strain değerleri kısılmayı, pozitif değerler ise uzamayı veya kalınlaşmayı ifade etmektedir. Ölçülen değerlerden bir kısmı şekil olarak gösterilmiştir (Şekil 31-35).



Şekil 31. Apikal uzun üç boşluk bakıdaki kesitten elde edilen longitudinal strain eğrisi (AVC: Aortik kapak kapanma zamanı)



Şekil 32. Parasternal kısa ekseninde apikal seviyedeki kesitten elde edilen sirküferensiyel strain eğrisi (AVC: Aortik kapak kapanma zamanı)

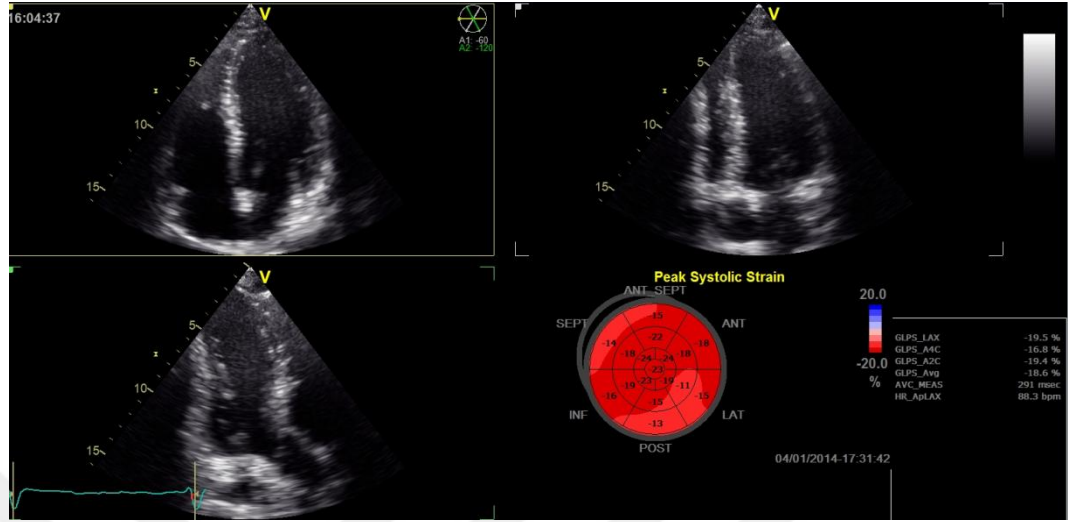


Şekil 35. 2D STE ile üç farklı uzun eksendeki strain eğrileriyle ‘Bulls Eye’ Grafiğinin birlikte görünümü

3.2.2.1. Triplane (Üç farklı kesitten) STE ölçümleri

2D STE ölçümlerinden elde edilen global longitudinal strain değerleri apikal üç farklı bakının ortalama değerlerini göstermektedir. Triplane yöntemiyle 4V prob ile elde edilen tek sektör (apikal dört boşluk) üzerindeki görüntüden diğer apikal iki ve üç boşluk görüntüler otomatik olarak elde edilmiştir. 2D STE ölçümlerindeki teknik gereksinim burada da aynı şekilde kabul edilmiştir.

AFI (Otomatik fonksiyon görüntüleme): Bizim çalışmamızda kullandığımız Echopac yazılım aracı olan bu yöntemle üç ayrı plandaki longitudinal 2D görüntülerde (apikal uzun, apikal dört ve iki boşluk görüntüler) duvar hareketleri, kısalma yüzdeleri hesaplanarak her plan için ayrı sonuçlar çıkartılır. Üç ayrı plandaki ‘Bulls eye’ özeti ile her segmentin global pik sistolik değerleri kombine edilmektedir.



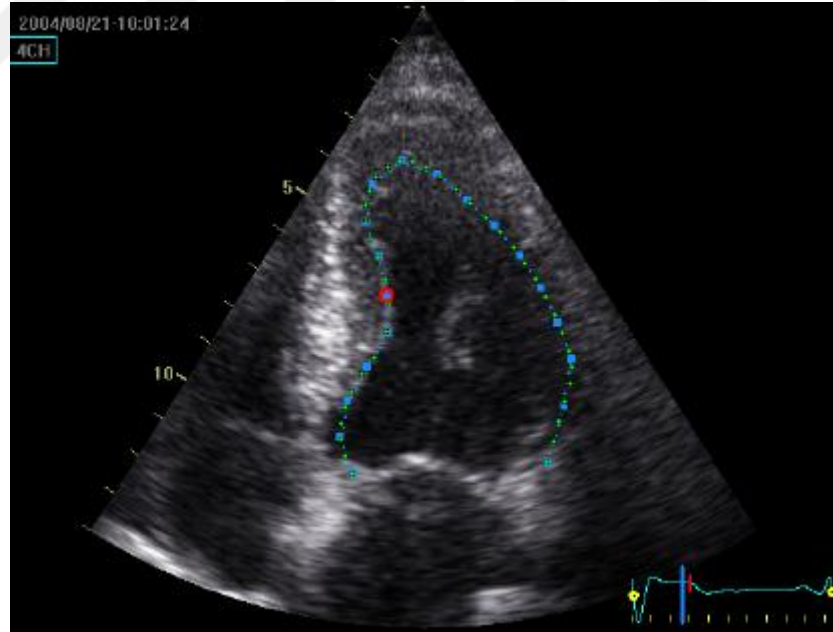
Şekil 36. Triplane kesitli Global Sistolik Strain Ölçümü değerleri ve ‘Bulls Eye’ grafiği

3.2.2.2. Otomatik Ejeksiyon Fraksiyonu Ölçümü (AutoEF=OtoEF)

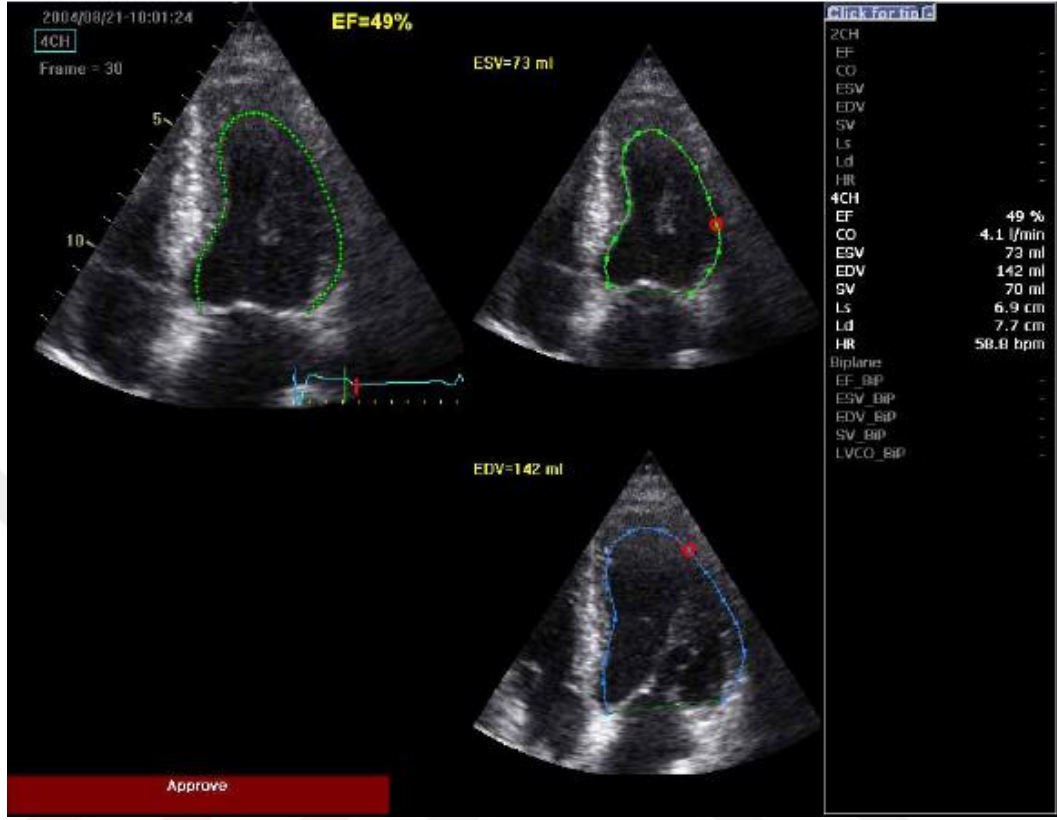
Otomatik ejeksiyon fraksiyonuglobal ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirmek amacıyla yarı-otomatik olarak kullanılan ölçüm aracıdır. İsteğe bağlı olarak kullanılabilen bu ölçüm aracı 2D STE algoritmasına dayanan mekanizma üzerinden iş görmektedir. Apikal dört boşluk veya iki boşluk bakılardaki görüntüler üzerinden bu ölçüm yapılabilir.

Kullanılmak istenen bakıdan alınan iki boyutlu görüntüler bütün miyokardın alana girdiği, gri skalada sine-halkası formatında kaydedilmektedir. Çerçeve hızı saniyede 30 ile 100 arasında önerilmekle birlikte, kalp hızı ne kadar yüksekse bu oranın da yüksek tutulması gerekmektedir. Birden fazla kardiyak siklus olması durumunda ölçüm için sonda bulunan siklus esas alınmaktadır. Ölçüm menüsünden ‘auto-EF’ seçildikten sonra gelen basamakta iki ya da dört boşluk seçimleri isteğe bağlı olarak yapıp bu seçilen görüntü üzerinden

değerlendirme yapılmaktadır. Şekil 37’de gösterildiği gibi dört boşluk bakıda sistol sonuna otomatik olarak sistem tarafından getirilmiş görüntü karesi üzerinde endokardiyal sınır belirlenmektedir. Her iki mitral anülüse ve apekse işaretlenen noktalar sonrasında sistem tarafından bu sınır otomatik olarak çizilmiş hale getirilmektedir. Gerekli zamanlarda bu görüntü üzerindeki çizim değiştirilebilmektedir. Çizimin onaylanıp işlemin otomatik başlaması için birkaç saniye süre beklenmesi yeterli olmakta ve sonuç ekranı görüntülenmektedir (Şekil 38). Çalışmamızda apikal dört boşluk bakıdan elde edilmiş görüntülerdeki ölçümlerle oto-EF, ESV, EDV, SV hesaplanmıştır.



Şekil 37. Oto-EF ölçümünde endokardiyal sınırların çizimi



Şekil 38. Oto-EF ölçümü sonuç ekran görüntüsü

3.3. İstatistiksel Çalışma

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı. SPSS v22.0 (Statistical Package For the Social Sciences For Windows, version 22.0) programı kullanılarak istatistiksel sonuçlar elde edildi. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiş, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test, iki veri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon gücü arasındaki ilişki aşağıda verilmiştir;

$r = 0.00-0.24$	Zayıf
$r = 0.25-0.49$	Orta
$r = 0.50-0.74$	Güçlü
$r = 0.75-1.00$	Çok güçlü

Çalışma düzeninde temel olarak kardiyotoksik ajan almış, EF değerleri normal olan hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu.

Hasta sayısı az olduğundan ve dağılım birçok veri için non-parametrik olduğundan veriler ayrıca Mann Whitney U ile ve korelasyon değerlendirmeleri Sperman testiyle ayrıca yapıldı.

İstatistiksel olarak 'p' değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2013- Aralık 2013 tarihleri arasında, 6 yaş-19 yaş arası kardiyotoksik ajana maruz kalmış 23 hasta ve 6 yaş-19 yaş arası kontrol grubu olarak belirlenen 17 hasta alındı. Demografik veriler, ekokardiyografik ölçümler ve kalp hızı Tablo 4’de verilmiştir. Yaşa göre değerlendirildiğinde hasta grubun yaş aralığı 6-19 yaş, ortalama $13,4 \pm 3,4$ yaş, ortanca 14 yaş, kontrol grubunun yaş aralığı 6-19 yaş, ortalama $11,7 \pm 4,2$ yaş, ortanca 13 yaş olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Demografik Özellikler	Birim	Hasta (n=23)	Kontrol (n=17)	p
Yaş	(yıl)	$13,4 \pm 3,4$	$11,7 \pm 4,2$	0,153
Cinsiyet	Kız	13 (%56,6)	7 (%41,2)	0,350
	Erkek	10 (%43,4)	10 (%58,8)	
Vücut Ağırlığı	(kg)	$49,1 \pm 21,1$	$46,1 \pm 22,7$	0,670
Boy	(cm)	$152,3 \pm 21,2$	$151,4 \pm 26,8$	0,904
Vücut yüzey alanı	(m ²)	$1,42 \pm 0,38$	$1,38 \pm 0,45$	0,788

Gruplar arasında demografik özellikler irdelendiğinde yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut yüzey alanı (VYA) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p<0,05$).

Hastaların tanıları, tanı aldıkları yaş, aldıkları kardiyotoksik kemoteröpatik ajan ve kümülatif dozları, mediastinal radyoterapiye maruz kalma durumları ve

sağkalımları Tablo 5’de belirtilmiştir. Hastaların sadece bir tanesi kardiyotoksik kemoteröpatik ajan olarak Epirubisin, diğerleri de Doksorubisin almıştır. Hasta gruptaki olguların maruz kaldıkları kardiyotoksik ajanın kümülatif dozu $169 \pm 104 \text{ mg/m}^2$ olarak hesaplanmıştır. 23 hastanın 9’una mediastinal radyoterapi verilmiştir. Hasta gruptaki olguların kemoterapi aldıkları zamanla ekokardiyografik inceleme zamanları arasında süreler 19 ile 2146 gün arasında değiştiği, ortanca olarak 141, ortalama 328 gün olarak hesaplanmıştır.

Tablo 5.Hastaların klinik özellikleri

Hasta no	Yaş (yıl)	Cins	Tanı	Kilo (kg)	Boy (cm)	VYA (m^2)	Kalp hızı (/dk)	Tanı yaşı	KT ajanı	Doz küm (mg/m^2)	RTm	Sağkalım
1	11	E	HL	33	147	1,18	70	10	D	120	+	+
2	9	E	ES/PNET	25	130	0,96	98	8	D	360	-	+
3	17	K	ES/PNET	36	158	1,29	106	17	D	60	-	+
4	14	K	HL	34	148	1,20	98	7	D	175	+	+
5	14	K	ES/PNET	38	152	1,29	86	9	D	360	-	+
6	15	E	HL	82	183	2,04	57	13	D	100	+	+
7	17	E	OS	85	192	2,14	107	16	D	90	-	+
8	6	E	WILMS	21	110	0,79	87	3	D	200	-	+
9	16	K	ES/PNET	48	110	1,12	101	15	D	360	-	+
10	16	E	NHL	82	183	2,04	88	15	D	100	-	+
11	15	K	ES/PNET	43	147	1,32	91	15	D	300	-	+
12	17	K	HL	48	158	1,46	70	16	D	150	-	+
13	13	E	ES/PNET	26	154	1,11	105	12	D	360	-	-
14	15	E	HL	78	170	1,89	84	13	D	100	+	+
15	9	E	ES/PNET	27	133	1,01	78	9	D	60	-	+
16	12	E	HL	75	150	1,70	78	11	D	150	+	+
17	15	K	RMS	63	166	1,70	73	15	E	150	-	+
18	19	K	HL	58	168	1,66	99	17	D	150	+	+
19	10	K	HL	41	144	1,27	126	10	D	100	+	+
20	13	K	HL	56	159	1,57	91	13	D	50	+	+
21	17	K	NHL	70	162	1,75	89	16	D	100	+	+
22	7	K	OS	21	123	0,85	77	6	D	180	-	+
23	13	K	ES/PNET	41	158	1,37	74	13	D	120	-	+

(Doz küm: Alınan kardiyotoksik ajanın kümülatif dozu, RTm: Mediastinal radyoterapi, HL: Hodgkin Lenfoma, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, ES/PNET: Ewing Sarkom/Primitif Nöroektodermal Tümör, OS: Osteosarkom, RMS: Radbomiyosarkom, D: Doksorubisin, E: Epirubisin)

4.1. Hasta Gruplarının Tanısal Dağılımı

Hasta gruplarının tanısal dağılımına bakıldığında en sık Hodgkin Lenfoma (%43,5) görülmekteydi. İkinci sıradaki en sık tanı Ewing Sarkom/PNET (Primitif Nöroektodermal Tümör) (%34,7) olarak saptandı. Hasta grubunun tanısal dağılımı Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. Hasta Grubunda Olguların Tanılarına Göre Frekans Dağılımı

TANI	n	%
Hodgkin Lenfoma	10	43,5
Ewing Sarkom/PNET	8	34,8
Non Hodgkin Lenfoma	2	8,7
Osteosarkom	2	8,7
Wilms Tümörü	1	4,3
Toplam	23	100

Hasta ve kontrol grubu arasında vital bulgulardan sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak kalp hızları yönünden her iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu vital bulguları

Vital bulgular	Birim	Hasta (n=23)	Kontrol (n=17)	p (T Test)
sKB	(mmHg)	104,5 ± 13,8	67,1 ± 8,6	0,347
dKB	(mmHg)	108,8 ± 14,0	67,8 ± 9,3	0,655
oKB	(mmHg)	79,5 ± 9,2	80,2 ± 10,5	0,832
Kalp hızı	(/dk)	88,3 ± 15,5	77,4 ± 10,1	0,016*

(sKB: Sistolik kan basıncı, dKB: Diyastolik kan basıncı, oKB: Ortalama kan basıncı)

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik İncelemeleri

4.2.1. M-Mod Ekokardiyografik Ölçümler

Hasta ve kontrol grubu arasında sadece sol ventrikül kütle indeksi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), interventriküler septum sistol ve diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı, sol ventrikül arka duvar sistol ve diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacmi, kalp atım hacmi (SV), sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül relatif duvar kalınlığı, ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sol ventrikül kütle indeksi ve relatif duvar kalınlığına göre geometrik olarak sınıflandırıldığında bütün olgular arasında 29 tanesi normal geometride (%72,5), yedi tanesinde konsantrik remodelling (%17,5), üç tanesinde egsantrik hipertrofi (%7,5), bir tanesinde ise konsantrik hipertrofi (%2,5) saptanmıştır. Hasta grupta üç olguda konsantrik remodelling, iki olguda egsantrik hipertrofi mevcut iken sağlıklı kontrollerde dört olguda konsantrik remodelling, bir olguda egsantrik hipertrofi, bir olguda da konsantrik hipertrofi saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm olguların sol ventrikül geometrisine göre sınıflandırılması

Geometri	Hasta (n=23)	Kontrol (n=17)	Toplam (n=40)
Normal	18 (%45)	11(%27,5)	29 (%72,5)
Konsantrik remodelling	3 (%7,5)	4(%10)	7 (%17,5)
Egsantrik hipertrofi	2(%5)	1(%2,5)	3 (7,5)
Konsantrik hipertrofi	-	1(%2,5)	1 (2,5)

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının M-Mod Ekokardiyografik Ölçümleri

M-Mod Ölçümler	Birim	Hasta	Kontrol	p (T Test)
IVSS	mm	8,0 ± 1,7	8,9 ± 2,6	0,334
IVSD	mm	9,5 ± 2,5	10,3± 2,8	0,212
LVEDD	mm	42,1 ± 4,7	42,5±5,7	0,786
LVESD	mm	26,8±3,4	26,4±4,0	0,739
LVPWD	mm	7,7±1,6	7,9±2,0	0,732
LVPWS	mm	11,0±2,3	10,3±3,5	0,738
EDV	mL	81±21,2	83±27,3	0,790
ESV	mL	27,3±9,6	27±10,3	0,917
SV	mL	53,5±14,8	56,1±17,8	0,619
EF	%	65,9±6,1	67,7±4,5	0,317
FK	%	36,2±4,7	37,4±3,9	0,399
LVM	mm	104±37,7	121±66	0,308
LVMİ	gr/m2	72±14,5	83,5±20,4	0,045*
RWT	mm	0,36±0,07	0,37±0,07	0,885
MAPSE	Cm	1,51±0,20	1,54±0,16	0,698

Mitral anüler düzlem sistolik hareketi (MAPSE), sol ventrikül lateral mitral anülüsün sol ventrikül sistolü sırasında diyastolik pozisyonundan apekse doğru katettiği en fazla mesafe MAPSE değeri olarak kaydedildi. Hasta ve kontrol grubu arasında sadece MAPSE değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Mitral Kapak Yayılım Hızı (Mitral Propagation Velocity=Vp), apikal dört boşluk incelemede M-mod mitral kapaktan sol ventrikül apeksine akımın ilerlediği eksene konularak eş zamanlı renkli görüntü alınarak elde edildi. Ortaya çıkan renkli akım görüntüsüyle değerlendirildi ve erken dolum esnasına denk

gelen eğimden mitral eksen boyunca sol ventrikül kavitesine uzanan 4 cm olacak şekilde hesaplanarak hızı elde edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında sadece mitral kapak yayılım Hızı (Vp) değeri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

4.2.2. “Pulsed” Doppler Ekokardiyografik Ölçümler

Apikal dört boşluk pozisyonunda mitral kapak seviyesinden yapılan “Pulsed” Doppler kayıtları alındı. Kayıtlardan mitral E dalgası, mitral A dalgası velositeleri, mitral E dalgasının deselerasyon zamanı ölçüldü ve mitral E/A velosite oranı hesaplandı.

Apikal dört boşluk pozisyonunda sağ üst pulmoner ven girişinden yapılan “Pulsed” Doppler kayıtları alındı. Pulmoner venöz akım ölçümlerinden pik sistolik dalga (S) velositesi, pik antegrad diyastolik (D) velosite, bu velositelerin (S/D) oranı ve geç diyastolde ortaya çıkan ters dalganın (Ar) velositesi ve süresi ölçülmüştür.

Hasta ve kontrol grubu arasında sadece pulmoner ven S ve D velosite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının “Pulsed” Doppler Ekokardiyografik Ölçümleri

“Pulsed” Doppler Ölçümler	Hasta	Kontrol	p (T test)
Mitral E (cm/sn)	1,03±0,18	1,08±0,17	0,405
Mitral A (cm/sn)	0,64±0,18	0,60±0,10	0,436
Mitral E/A	1,66±0,37	1,81±0,32	0,203
Mitral DZ (msn)	188,0±24,2	186,9±27,5	0,894
Mitral Vp (cm/sn)	51,3±10,8	53,8±7,4	0,434
Pv S (cm/sn)	0,66±0,14	0,59±0,09	0,095
PvD (cm/sn)	0,60±0,16	0,66±0,12	0,197
Pv S/D	1,18±0,37	0,92±0,23	0,018*
Pv A (cm/sn)	0,37±0,08	0,39±0,09	0,475
Pv Az (msn)	128±22,2	131±21,0	0,654

4.2.3. “Pulsed” Doku Doppler Ekokardiyografik Ölçümler

Renkli doku Doppler ile dört boşluk pozisyonunda; sol ventrikül serbest duvarı ve septumun bazal kısımlarından örnekler alınarak; kardiyak siklus boyunca septum bazalinden sS , sE' , sA' dalgaları, ejeksiyon zamanı (EZ_s), izovolumetrik kontraksiyon zamanı ($\dot{I}VKZ_s$), izovolumetrik relaksasyon zamanı ($\dot{I}VRZ_s$) ölçümleriyle, mitral anülüsten mS , mE' , mA' dalgaları, ejeksiyon zamanı (EZ_m), izovolumetrik kontraksiyon zamanı ($\dot{I}VKZ_m$), izovolumetrik relaksasyon zamanı ($\dot{I}VRZ_m$) ölçümleri yapıldı ve miyokard performans indeksi ($MP\dot{I}$) ($MP\dot{I}=\dot{I}VKZ+\dot{I}VRZ/EZ$) hesaplandı.

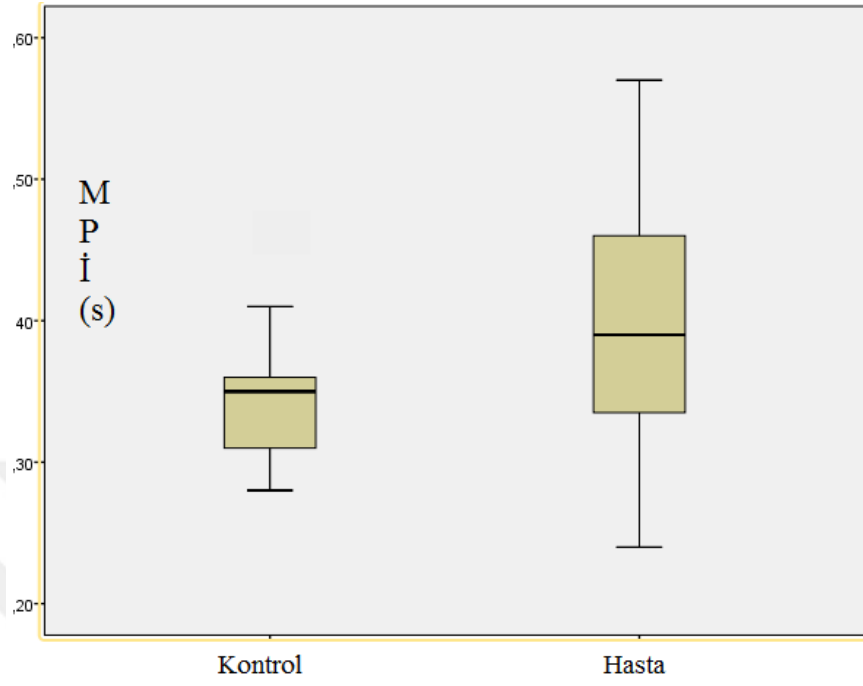
İnterventriküler septumun bazalinden yapılan ölçümlerde EZ_s ve $MP\dot{I}_s$ ($p=0,042$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hasta ve

kontrol grubunun EZ_s ve MPI_s değerlerinin dağılımı şekilde gösterilmektedir (Şekil 39 ve 40). $_sS$, $_sE'$, $_sA'$, E/E'_s ve $IVKZ_s$ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

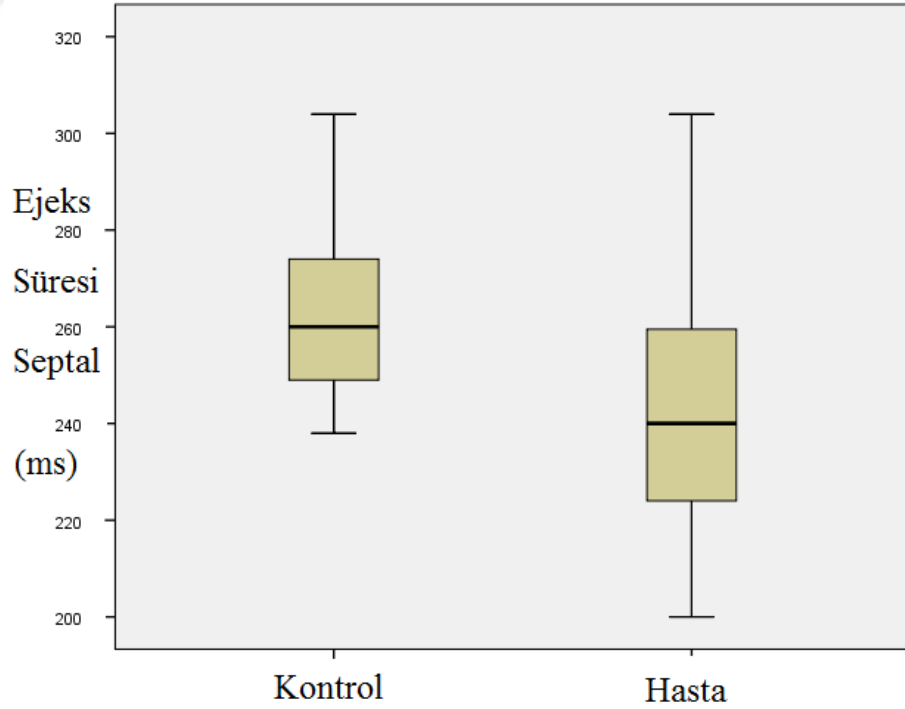
Mitral anülüsten yapılan ölçümlerde ise sadece $_mS$ velositesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, $_mE'$, $_mA'$ velositeleri ve E/E'_m oranı, $IVKZ_m$, $IVRZ_m$, EZ_m , MPI_m süreleri yönünden anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının “Pulsed” Doku Doppler Ekokardiyografik Ölçümleri

“Pulsed” Doku Doppler Ölçümler	Hasta	Kontrol	p (T Test)
$_mS$ (cm/sn)	0,13±0,03	0,10±0,02	0,001*
$_mE'$ (cm/sn)	0,17±0,04	0,20±0,03	0,051
$_mA'$ (cm/sn)	0,08±0,02	0,08±0,01	0,960
EZ_m (ms)	255±31,8	267±20,7	0,192
$IVKZ_m$ (ms)	44,6±11,3	47,5±10,2	0,398
$IVRZ_m$ (ms)	45,7±8,8	50,1±10,3	0,154
MPI_m (ms)	0,36±0,08	0,36±0,06	0,836
E/E'_m	6,2±2,05	5,3±0,75	0,095
$_sS$ (cm/sn)	0,09±0,01	0,09±0,01	0,784
$_sE'$ (cm/sn)	0,14±0,02	0,15±0,02	0,614
$_sA'$ (cm/sn)	0,08±0,19	0,07±0,13	0,337
EZ_s (ms)	244±28,0	263±19,1	0,022*
$IVKZ_s$ (ms)	46,3±11,8	42,8±9,6	0,329
$IVRZ_s$ (ms)	49,0±10,3	47,6±6,2	0,625
MPI_s (ms)	0,39±0,09	0,34±0,04	0,042*
E/E'_s	7,2±1,66	7,2±1,31	0,989



Şekil 39. Hasta ve kontrol grubunun MPI_s değerlerinin dağılımı



Şekil 40. Hasta ve kontrol grubunun EZ_s değerlerinin dağılımı

4.2.4. 2D STE Yöntemi Kullanılarak Yapılan Ekokardiyografik Ölçümler

Çalışmada kullanılan STE yönteminde hasta ve kontrol gruplarındaki ortalama çerçeve hızı 74 ± 18 fr/sn olarak hesaplanmıştır.

4.2.4.1. Sol Ventrikül Longitudinal Strain Ölçümleri

Longitudinal strain ölçümleri için gerekli apikal dört boşluk (A4B) görüntü sonucunda sol ventrikül septal ve lateral duvarın bazal-mid-apikal kısmı olarak altı farklı segment, apikal üç boşluk görüntü sonucunda sol ventrikül posterior duvar ve anterior septumun bazal-mid-apikal kısmı olarak altı farklı segment, apikal iki boşluk görüntü sonucunda bazal-mid-apikal kısmı olarak altı farklı segment değerleri ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Hasta ve kontrol grupları değerlendirildiğinde sol ventriküle ait longitudinal pik sistolik strain değerleri aşağıdaki gibi bulundu (Tablo 12, 13,14).

Hasta ve kontrol grupları arasında apikal dört boşluk görüntülerle elde edilen sol ventrikül septum bazal, mid ve apikal segmenti ile ortalama olarak hesaplanan A4B longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sol ventrikül lateral duvar bazal, mid ve apikal segment longitudinal strain değerleri yönünden ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Sol ventrikül apikal dört boşluk (A4B) değerlendirme sonucu longitudinal strain ölçümleri

A4B Longitudinal Strain (%)		Hasta	Kontrol	p (Mann Whitney U)
Septum	Bazal segment	-16,5±2,8	-19,2±3,0	0,006*
	Mid segment	-18,8±2,9	-21,0±2,5	0,015*
	Apikal segment	-21,2±4,2	-24,3±3,0	0,006*
Lateral duvar	Bazal segment	-17,5±3,8	-16,7±5,2	0,665
	Mid segment	-18,7±3,9	-18,7±3,6	0,766
	Apikal segment	-19,9±4,4	-22,6±4,5	0,085
Ortalama		-18,5±2,8	-20,1±2,1	0,024*

Hasta ve kontrol grupları arasında apikal üç boşluk (A3B) görüntülerle elde edilen sol ventrikül posterior duvarın mid segmenti, anterior septumun mid ve bazal segmenti ile ortalama olarak hesaplanan A3B longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sol ventrikül posterior duvar bazal, apikal segmenti, anterior septumun apikal segmentinin longitudinal strain değerleri yönünden ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo13).

Tablo 13. Sol ventrikül apikal üç boşluk değerlendirme (A3B) longitudinal sonucu strain ölçümleri

A3B Longitudinal Strain (%)		Hasta	Kontrol	p (Mann Whitney U)
Posterior duvar	Bazal segment	-15,8±5,6	-18,5±3,0	0,149
	Mid segment	-17,2±3,8	-19,5±2,2	0,032*
	Apikal segment	-20,9±4,6	-23,1±3,6	0,182
Anterior septum	Bazal segment	-17,3±3,7	-20,9±3,7	0,003*
	Mid segment	-19,8±4,1	-23,6±3,5	0,001*
	Apikal segment	-22,4±5,8	-24,9±5,3	0,126
Ortalama		-18,6±3,0	-21,3±2,5	0,003*

Hasta ve kontrol grupları arasında apikal iki boşluk (A2B) görüntülerle elde edilen sol ventrikül anterior duvarın mid segmentinin longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. A2B görüntülerle elde edilen sol ventrikül inferior duvar bazal, mid, apikal segmentleri, anterior duvar bazal ve apikal segmentleri ile ortalama olarak hesaplanan A2B longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo14).

Tablo 14. Sol ventrikül apikal iki boşluk (A2B) değerlendirme sonucu longitudinal strain ölçümleri

A2B Longitudinal Strain (%)		Hasta	Kontrol	p (Mann Whitney U)
İnferior duvar	Bazal segment	-15,4±8,8	-17,9±5,1	0,498
	Mid segment	-18,0±4,7	-18,1±2,9	0,850
	Apikal segment	-21,7±4,6	-21,1±4,5	0,850
Anterior duvar	Bazal segment	-16,7±4,4	-18,7±3,3	0,066
	Mid segment	-19,7±3,1	-21,8±2,6	0,051*
	Apikal segment	-22,9±4,2	-22,9±4,6	0,829
Ortalama		-18,6±1,8	-19,3±2,3	0,371

A2B, A3B, A4B görüntülerinin ayrı ayrı ortalama longitudinal strain değerleri ile bu üç görüntüden global olarak elde edilen ortalama longitudinal strain değerleri yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo15. Sol ventrikül ortalama global longitudinal strain ölçümleri

Global Longitudinal Strain (%)	Hasta	Kontrol	p (Mann Whitney U)
A4B	-18,5±2,8	-20,1±2,1	0,024*
A3B	-18,6±3,0	-21,3±2,5	0,003*
A2B	-18,6±1,8	-19,3±2,3	0,371
Ortalama	-18,5±2,1	-20,3±1,4	0,003*

4.2.4.2. Sol Ventrikül Sirküferensiyel Strain Ölçümleri

Sol ventrikül parasternal kısa eksen görüntülerinin mitral kapak seviyesi, papiller kas seviyesi ve apeskten geçen üç ayrı kesitten elde edilen toplam 18 segmentin sirküferensiyel strain değerleri ölçülmüş ve hepsinin ortalaması ortalama sirküferensiyel strain değeri olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında parasternal kısa eksen görüntülerle elde edilen sol ventrikül apikal seviyedeki inferior ve septal segment ile ortalama sirküferensiyel strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Apikal seviyedeki diğer segmentler olan anteroseptal, anterior, lateral ve posterior segmentler ile mitral ve papiller kas seviyelerinde değerlendirilen diğer segmentler yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Sol Ventrikül Sirküferansiyel Strain Ölçümleri

Sirküferansiyel Strain (%)		Hasta	Kontrol	p (Mann Whitney U)
Mitral kapak seviyesi	Anteroseptal	-23,8±4,7	-25,6±4,4	0,201
	Anterior	-16,6±5,6	-18,2±5,9	0,302
	Lateral	-8,0±14,7	-11,6±6,0	0,432
	Posterior	-5,6±14,2	-11,7±5,0	0,062
	İnferior	-11,9±7,1	-16,2±6,2	0,071
	Septal	-20,3±7,5	-22,6±5,6	0,588
Papiller kas seviyesi	Anteroseptal	-21,6±3,9	-24,5±6,2	0,221
	Anterior	-17,0±5,1	-18,1±8,3	0,221
	Lateral	-11,6±5,8	-12,8±5,6	0,464
	Posterior	-11,0±6,9	-12,2±5,0	0,386
	İnferior	-16,6±5,2	-17,3±4,5	0,432
	Septal	-22,1±4,7	-24,3±4,9	0,080
Apeks seviyesi	Anteroseptal	-24,3±5,5	-28,4±8,2	0,090
	Anterior	-23,5±7,0	-24,8±8,8	0,829
	Lateral	-19,4±10,3	-22,4±9,0	0,705
	Posterior	-18,7±7,2	-21,0±13,3	0,126
	İnferior	-20,5±6,0	-25,8±8,4	0,030*
	Septal	-23,4±6,5	-30,1±6,1	0,004*
Ortalama		-17,7±2,9	-20,4±2,9	0,010*

4.2.4.3. Sol Ventrikül Radyal Strain Ölçümleri

Sol ventrikül parasternal kısa eksen görüntülerinin mitral kapak seviyesi, papiller kas seviyesi ve apeskten geçen üç ayrı kesitten elde edilen toplam 18 segmentin radyal strain değerleri ölçülmüş ve hepsinin ortalaması ortalama radyal strain değeri olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında parasternal kısa eksen görüntülerle elde edilen sol ventrikül papiller kas seviyesindeki anteroseptal, anterior ve lateral

segment radyal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Papiller kas seviyesinde geriye kalan posterior, inferior, septal segment ile, mitral kapak ve apikal seviyedeki diğer segmentler yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Sol Ventrikül Radyal Strain Ölçümleri

Radyal Strain (%)		Hasta	Kontrol	p (Mann Whitney U)
Mitral kapak seviyesi	Anteroseptal	26,3±14,0	36,9±19,2	0,075
	Anterior	26,5±17,3	32,7±16,7	0,221
	Lateral	28,6±19,1	30,7±14,8	0,464
	Posterior	30,1±18,9	32,3±14,7	0,356
	İnferior	29,5±16	34,9±15,5	0,232
	Septal	28,3±12,5	37,5±17,1	0,071
Papiller kas seviyesi	Anteroseptal	33,8±16,2	47,2±16,0	0,016*
	Anterior	39,4±18,6	51,9±15,1	0,024*
	Lateral	44,8±20,9	55,4±16,7	0,039*
	Posterior	46,9±21,4	55,0±17,2	0,156
	İnferior	44,4±19,6	51,9±16,5	0,126
	Septal	38,9±17,2	47,7±17,3	0,058
Apeks seviyesi	Anteroseptal	29,2±20,2	28,7±17,2	0,808
	Anterior	31,4±24,2	28,3±18,8	0,850
	Lateral	30,8±22,7	29,8±22,0	0,850
	Posterior	30,0±20,7	31,8±24,3	0,935
	İnferior	28,9±18,1	31,3±23,7	0,871
	Septal	27,2±15,0	31,2±20,9	0,607
Ortalama		33,1±11,3	38,6±14,2	0,201

4.2.4.4. Triplane (Üç farklı kesitten) Global Longitudinal Strain ölçümleri

Tek eksen (apikal dört boşluk) görüntü üzerinden otomatik olarak elde edilen üç farklı kesit görüntüsüyle longitudinal strain ölçümleri yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında A2B, A3B, A4B ve ortalama global longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. Triplane Global Longitudinal Strain ölçümleri

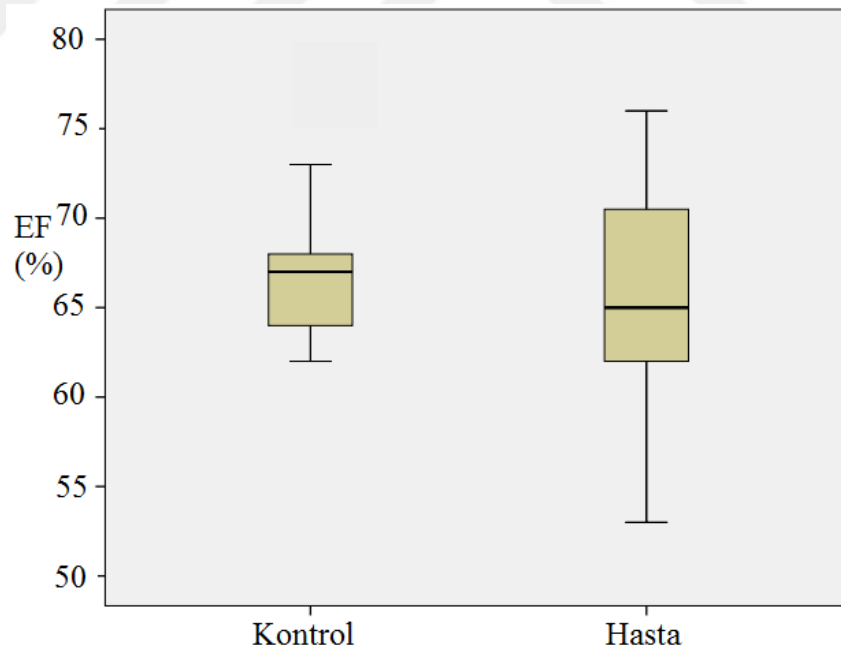
Tri-planGlobal Longitudinal Strain (%)	Hasta	Kontrol	p (Mann Whitney U)
A4B	-18,1±3,1	19,8±1,7	0,042*
A3B	-17,9±3,1	-21,6±2,7	0,000*
A2B	-18,8±3,4	-19,4±12,4	0,004*
Global ortalama	-18,3±2,7	-21,4±1,7	0,000*

4.2.4.5. 2D Otomatik Ejeksiyon Fraksiyonu Ölçümleri

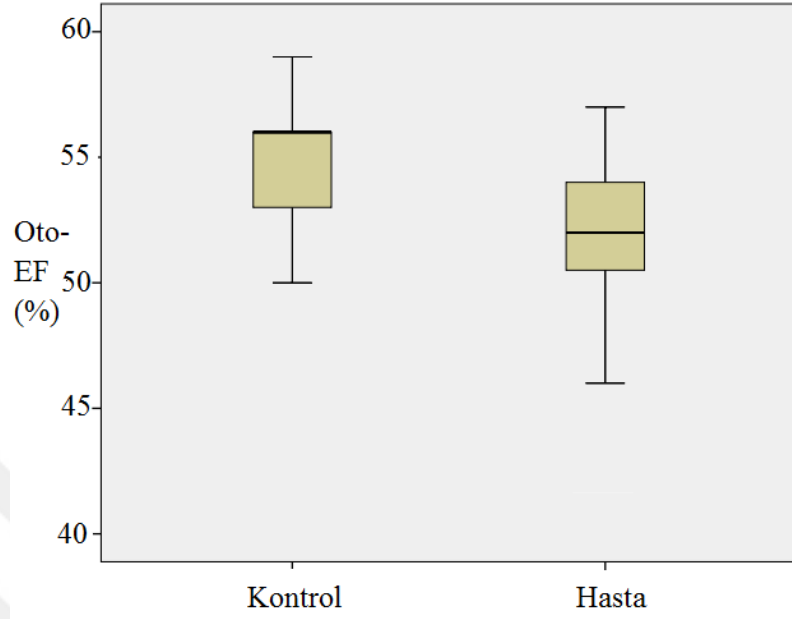
Apikal dört boşluk görüntüde yarı-otomatik olarak ölçülen oto-EF, EDV, ESV ve SV değerleri konvansiyonel olarak ölçülen değerlerle birlikte gösterilmiştir (Tablo 19). Hasta ve kontrol grupları arasında hem konvansiyonel hem de yarı-otomatik olarak yapılan bu ölçümlerde ejeksiyon fraksiyonu dışındaki verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerinde gruplar arasındaki oto-EF ölçüm dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görülmüştür (p= 0,005). Şekil 41 ve 42 'de oto-EF ve EF ölçümleri dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 19. Hasta ve kontrol grupları arasında hem konvansiyonel hem de yarı-otomatik EF ölçümleri

	Hasta	Kontrol	p (Mann Whitney U)
EF (%)	65,9±6,1	67,7±4,5	0,371
ESV (ml)	27,3±9,6	27,05±10,3	0,766
EDV (ml)	81±21,2	83±27,3	0,787
SV(ml)	53,5±14,8	56,1±17,8	0,892
Oto-EF (%)	51,8±3,9	54,9±2,5	0,005*
Oto-ESV (ml)	30,7±11,8	29,3±14,0	0,498
Oto-EDV (ml)	64,0±23,8	64,1±29,4	0,808
Oto-SV (ml)	33,3±12,6	34,8±15,9	0,914



Şekil 41. Hasta ve kontrol grupları arasında konvansiyonel EF ölçüm dağılımları



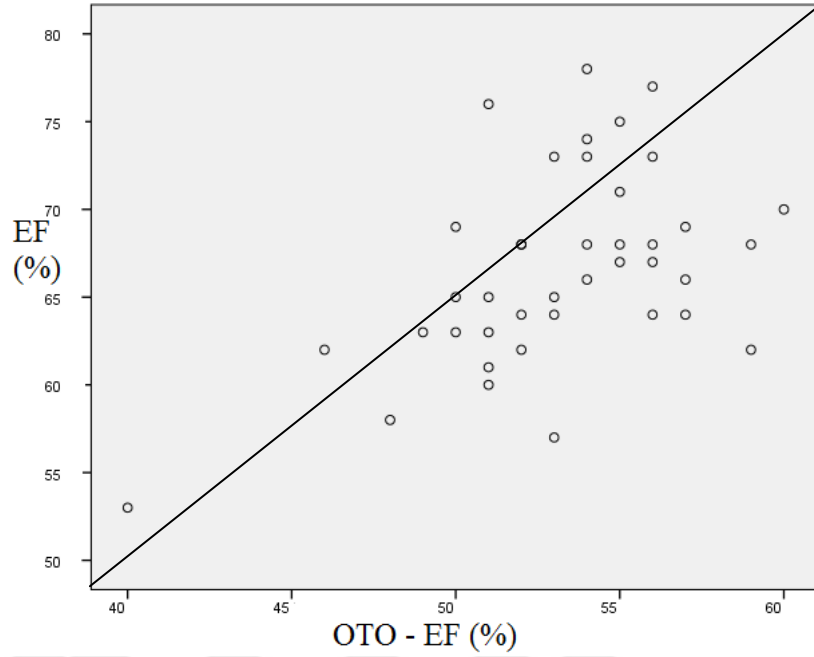
Şekil 42. Hasta ve kontrol grupları arasında oto-EF EF ölçüm dağılımları

Bu manüel ve yarı-otomatik olarak ölçümü yapılan EF değerlerinin birbiriyle korele olduğu da Şekil 43'te izlenmektedir. Aynı şekildeki çıkan eğrinin formülü ($y=1,5 x \pm 10$) olarak bulunmuştur.

Bütün olgulardaki ejeksiyon fraksiyonunun konvansiyonel ve yarı-otomatik yöntemlerle ölçümleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon gösterdiği görülmüştür ($p=0,004$) (Tablo 20).

Tablo 20. Bütün olgulardaki EF, ESV ve EDV değerlerinin ölçüm yöntemlerine göre korelasyonu

n=40	Oto-EF	Oto-EDV	Oto-ESV
EF	$r=0,448$ $p=0,004^{**}$		
EDV		$r=0,805^{*}$ $p=0,000^{**}$	
ESV			$r=0,685^{*}$ $p=0,000^{**}$



Şekil 43. EF ve Oto-EF ölçümlerinin bütün olgulardaki dağılımı ve korelasyonu

Kardiyotoksik ajana maruz kalmış hastaların aldıkları kümülatif doz ile hastaların A4B görüntüyle elde edilen sol ventrikül septum bazal segment longitudinal strain değerleri yönünden en güçlü ($r=0,406$, $p=0,009$) olmakla birlikte A3B görüntüyle elde edilen sol ventrikül anterior septumun mid ve bazal segment, posterior duvarın mid segment, A3B ortalama, global ortalama, triplane A3B görüntüyle elde edilmiş longitudinal strain değerleri, papiller seviye septal segment radyal strain değerleri, ortalama kalp hızları, mS' , EZ_s ile pozitif korelasyon, oto-EF ölçümleri ile negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo 21 ve 22). Sol ventrikül M-Mod ekokardiyografik ölçümler, sirküferensiyal değerleri yönünden ise istatistiksel olarak bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 21. Kümülatif doz ile korelasyona sahip ekokardiyografik ölçümler

	Kalp hızı	mS	EZ_s	oto-EF
Kümülatif doz	r=0,368 p=0,02*	r=0,481 p=0,002*	r=0,355 p=0,025*	r=-0,466 p=0,002*

Tablo 22. Kümülatif doz ile korelasyona sahip ekokardiyografik strain ölçümleri

	(A4B) SL septum bazal segment	(A3B) SL posterior duvar mid segment	(A3B) SL anterior septum mid segment	(A3B) SL anterior septum bazal segment	(A3B) SL ortalama	SL Global ortalama	SR papiller seviye septal segment	Triplane SL(A3B)	Triplane SL ortalama
Kümülatif doz	r=0,406** p=0,009*	r=0,313 p=0,049*	r=0,405 p=0,010*	r=0,377 p=0,016	r=0,369 p=0,019	r=0,361 p=0,022	r=-0,314 p=0,048*	r=0,436 p=0,005**	r=0,443 p=0,005**

Kardiyotoksik ajana maruz kalmış hastaların kemoterapi aldıkları zaman ile ekokardiyografik inceleme yapılan zaman arasındaki süre farkı yönünden İVRZ_m, MPI_m değeri, İVRZ_s, MPI_s ve kısa eksen görüntüyle elde edilen sol ventrikül mitral kapak seviyesindeki anteroseptal segment sirküferensiyal strain değerleri arasında pozitif; EF, FK ve oto-EFE ölçümleriyle de negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo23).

Tablo 23. Kemoterapi sonrası geçen zaman ile korelasyona sahip ekokardiyografik ölçümler

	İVRZ_m	MPI_m	İVRZ_s	MPI_s	SS mitral seviye anteroseptal segment	Oto-EF
Kemoterapi sonrası geçen zaman (gün)	r=0,568** p=0,005	r=0,423 p=0,044*	r=0,483 p=0,020*	r=0,526** p=0,010	r=0,456 p=0,029*	r=-0,423 p=0,044*

Kardiyotoksik ajana maruz kalmış hastaların ek olarak mazruz kaldıkları mediastinal radyoterapi yönünden sol ventrikül A4B görüntüyle elde edilen lateral duvar apikal segment, A3B görüntüyle elde edilen posterior duvar apikal segment longitudinal strain değerleri arasında pozitif; apikal seviyedeki anteroseptal, anterior, lateral, posterior, inferior, septal segment radyal strain değerleri arasında da negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Mediastinal radyoterapi ile korelasyona sahip ekokardiyografik strain ölçümleri

	(A4B) SL lateral duvar apikal segment	(A3B) SL posterior duvar apikal segment	SR apikal seviye antero- süperior segment	SR apikal seviye anterior segment	SR apikal seviye lateral segment	SR apikal seviye posterior segment	SR apikal seviye inferior segment	SR apikal seviye septal segment
MediastinalRT	r=0,523* p=0,010	r=0,440 p=0,035*	r=0,550** p=0,006	r=0,495* p=0,016	r=0,523** p=0,010	r=0,564** p=0,005	r=0,550** p=0,006	r=0,606** p=0,002

Strain parametrelerinin ortalama değerlerinin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildiğinde longitudinal ve sirkümferensiyal strainlerin pozitif korelasyonları, longitudinal ve radyal strainlerin ise negatif korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Radyal ve sirkümferansiyal strain değerleri arasında negatif fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon görülmüştür.

Tablo25. Strain parametrelerinin birbirleriyle olan korelasyonu

	SL ort global
SS ortalama	$r=0,435^*$ $p=0,005$
SR ortalama	$r= - 0,486^*$ $p=0,001$

Tüm olguların yaşı ile ortalama strain parametrelerinin korelasyonuna bakıldığında da yaş ile longitudinal strain parametrelerinde en güçlü ve pozitif olmak üzere yaş ile ortalama radyal strain değerleri arasında istatistiksel olarak daha zayıf ve negatif korelasyon gösterilmiştir. Yaş ile ortalama sirküferensiyel strain değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Tablo 26. Yaş ile strain parametrelerinin korelasyonu

	SS ortalama	SR ortalama	SL ort global
Yaş	$r= -0,308$ $p=0,053$	$r= -0,418^*$ $p=0,007$	$r= 0,612^*$ $p=0,000$

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserleri nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tanı alıp izlem altına alınan hasta sayısı giderek artmaktadır. Sağkalım oranlarının giderek artması bu hastalıkların tedavi edilmiş ancak tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri açısından izlenmelerini gerektiren çok sayıda hasta popülasyonunu gözler önüne sermektedir. Antrasiklinler birçok solid tümör ve lösemi tedavisinde kullanılan etkili antineoplastik ilaçlardır. Kanserli çocukların yarısından fazlası doksorubisin, daunorubisin ve epirubisin gibi antrasiklin grubu ilaçlarla tedavi edilmektedir. Çok uzun yıllardır kanser tedavisinde önemli etkinliği sahip olan bu ilaçlarla başarılı sonuçlar elde edilse de kardiyotoksisite potansiyeline sahip olması kullanımlarını sınırlandırmaktadır.

Antrasiklin grubu kemoterapötikler, hastalarımızın tanı dağılımında da görüldüğü üzere, çok geniş bir tanı yelpazesi ile kemoterapi protokollerinde uygulanmakta olup, akut lösemi, lenfoma, nöroblastom, Wilms tümörü, kemik ve yumuşak doku sarkomlarında etkinliği kanıtlanmış ajanlardır. Diğer yandan, çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde yeri kısıtlı tutulmaya çalışılsa da, radyoterapi halen etkin bir lokal tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Çocukluk çağında kalbi içine alan radyoterapi ciddi kardiyak toksisiteye neden olabilmekte, restriktif kardiyo-miyopati, kalp kapak hastalığı, iletim bozuklukları ve koroner kalp hastalığının gelişimine neden olabilmektedir. Antrasiklinler bilinen en kardiyotoksik kemo-terapötik ajan grubudur ve doz bağımlı olduğu bilinen bu etkisi nedeniyle hastaların ilaca maruziyetleri sonrası kardiyak izlemleri

gerekmektedir. Kardiyak toksisiteyi belirlemek için şu ana kadar en çok kullanılan ölçüm ejeksiyon ve kısalma fraksiyonudur. En kolay uygulanabilir, en ucuz ve radyasyona maruz bırakmayacak yöntem olarak da en uygun teknik ekokardiyografidir.

Ekokardiyografik olarak sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarının konvansiyonel ölçümleri değerlendirildiğinde literatürdeki verilerle paralel olacak şekilde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bizim çalışmamızda da saptanmamıştır. Pınarlı ve ark'nın serisinde ise bakılan duvar stresinin hasta grubunda kardiyak outputla birlikte anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir[18].

Ekokardiyografik olarak sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının konvansiyonel ölçümleri değerlendirildiğinde yine Pınarlı ve ark'nın serisinde mitral E ve A velositeleri ile “Pulsed” Doppler temelli IVRZ ölçümlerinde hasta grupta belirgin artış olduğu gösterilmiştir[18]. Al-Biltagi ve ark'nın prospektif kemoterapi öncesi ve sonrasındaki değerlendirmesinde ise “Pulsed” Doppler ölçümlerinde her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır[78]. Bizim çalışmamızda da “Pulsed” Doppler ölçümlerinden sadece pulmoner ven S/D velosite oranları arasında anlamlı fark saptanmış ve yaşla birlikte bu oranda artış olabileceğine ait yayınlar doğrultusunda net olarak diyastolik disfonksiyon göstergesi olarak kabul edilmemiştir[51].

Tei ve arkadaşları tarafından tanımlanan miyokardiyal performans indeksi (MPI-Tei indeksi), doku Doppler görüntüleme sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik zaman intervallerini birleştiren bir Doppler indeksidir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların birlikte ele alınmaları nedeniyle global ventrikül

fonksiyonları hakkında bilgi sağlamaktadır. İlk olarak konvansiyonel M-mod ve “Pulsed” Doppler kullanılarak ölçülmüştür. Sonrasında kullanılan doku Doppler yöntemi ile hesaplanmasının yararı, kontraksiyon ve relaksasyonun aynı kardiyak siklusta hesaplanabilmesi ve kalp hızı değişikliğinden daha az etkilenmesi olmuştur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların birlikte ele alınmaları nedeniyle global ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi sağlamaktadır. Elde edilen değerler kalp hızı ve kan basıncından bağımsız olduğu ve basit, tekrarlanabilir ve sistolik ve diyastolik fonksiyonlar için geçerli olduğu, dilate kardiyomiyopati, kardiyak amiloidoz ve hafif-orta kalp yetersizliği gibi hastalıklarda global sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında güvenilir bilgiler verdiği gösterilmiştir. Bu parametrenin kullanım temelinde, miyokardiyal fonksiyon kötüleştikçe ejeksiyon zamanının kısaldığı ve IVKZ ve IVRZ periyodlarının uzadığı bilgisi yatmaktadır. Yapılan çalışmalarda MPI’ nın girişimsel ya da girişimsel olmayan yöntemlerle ölçülen sol ventrikül fonksiyonları ile korele olduğu bulunmuştur. Eidem ve arkadaşları kanserli çocuk hastalarda doksorubisin tedavisinden ortalama iki yıl sonra konvansiyonel olarak ölçülen MPI’de artış saptamış ve artan antrasiklin dozu ile konvansiyonel MPI arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir[79].

Doksorubin tedavisi sonrası konvansiyonel MPI’ daki değişimin artan antrasiklin dozuyla korele olduğu çoğu yayında gösterilmiştir[51, 80] IVRZ başta olmak üzere IVKT uzamasının da gösterildiği bu çalışmalara paralel biçimde bizim çalışmamızda da antrasikline maruz kalan hastalarda sol ventrikül septal duvar MPI’sinde artış gösterilmiş ancak IVRZ ve IVKZ olarak anlamlı fark bulunmamıştır[81, 82].

Kardiyak fonksiyonların doğru ve güvenilir olarak değerlendirilebilmesine olanakveren doku Doppler ekokardiyografi, strain ekokardiyografi nispeten yeni ekokardiyografik teknikler olup, son dönemlerde hem çocuk hem de erişkinlerde bu tekniklerin kullanımları oldukça yaygınlaşmıştır. Strain ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografideki miyokardiyal komşu segmentlerin translasyon ve gerilmesinden etkilenmediğinden bölgesel miyokardiyal işlevlerin değerlendirilmesinde daha üstün bir yöntemdir. Aynı zamanda doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen miyokardiyal segment hızının açığa bağımlı olması ve maksimum hızların kesin olarak belirlenmesinin zor olması da strain ve ekokardiyografinin segmental duvar hareketlerinin nicel olarak incelenmesinde daha öne çıkmasına yol açmıştır. Yapılan pek çok çalışma da bu metodun güvenilir ve açığa daha az bağımlı olduğunu göstermiştir. Strain görüntülemenin bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Bu yöntem bizim çalışmamızdaki aksine Doppler görüntüleme temeline dayanarak yapıldığında açıdan tamamen bağımsız değildir. Doppler tekniğiyle strain ölçümlerinde ultrason dalgaları ile incelenen miyokard segmentleri arasındaki açı strain ekokardiyografinin önemli bir dezavantajıdır. Açı etkisi apikal miyokardiyal segmentlerde daha belirgindir. Ancak bu dezavantaj STE metodu ile en aza indirgenmektedir. Ek olarak strain ölçümlerinde artefaktlar oldukça fazladır. Bu nedenle kayıtların hastanın hareketsiz olduğu dönemde ve en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde alınması gerekir ki bu durum küçük yaş grubu çocuklar için bazı kısıtlamaların olduğunu ifade etmektedir.

Sağlıklı çocuklarda miyokardiyal strain değerlerinin ölçümü ve bu yaş grubunda maturasyon ve büyüme ile ilişkili olarak strain değerlerindeki değişimin bilinmesi patolojik değişikliklerin değerlendirilmesi için temeldir. Bu nedenle çocukluk çağında, her yaş grubundaki strain değerlerinin normal değerlerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Daha önce bu konuda son derece kısıtlı veriler varken Marcus ve ark'ı pediatrik yaş grubunda ve genç adölesan serisinde 2D STE ölçümlerini yayınlamışlardır[83] . Daha öncesinde pediatrik popülasyonda sadece iki seri yayınlanmış olup bunlardan Lorch ve ark'nın verilerinde sadece longitudinal strain ölçümleri yapılmış olması, Bussadori ve ark'nın ise serilerinde 15 çocuk olması nedeniyle bazı kısıtlamalar mevcuttur [65, 84]. Marcus ve ark 195 sağlıklı çocuk serisinde Lorch'un çalışmasından farklı olarak yaşla değişen strain değerleri saptamıştır. Longitudinal, radyal ve sirküferensiyel strainlerin her birinin yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Yaşla ilişki göz önüne alındığında pubertal dönemin ayrı önemi vardır. Bu dönemde fiziksel kapasite artışına bağlı olarak kardiyak kontraktilitenin arttığı bilinmektedir. Genetik faktörlerin, büyüme ve seks hormonları gibi hormonal faktörlerin bu kardiyak gelişim ve sistolik fonksiyonlar üzerine bu dönemde etkisi bilinmektedir. Tersine yenidoğan ve infant döneminde ise daha düşük miyokardiyal kontraktilite durumundan bahsedilebilir. Bizim çalışmamızdaki kontrol grubundaki strain değerlerinin bu çalışmalardaki normal değerlere benzer oldukları görülmektedir. Çalışmamızda ayrıca yaş ile ortalama longitudinal değerleri arasında pozitif, ortalama radyal strain değerleri arasında zayıf negatif korelasyon olmakla birlikte yaş dağılımı homojen olmadığından ve olgu sayısının azlığından bu korelasyonu göstermenin

anlamalı olmayacağı düşünölmüştür. Marcus ve ark' nın sağılıklı çocuklardaki serisinde sol ventriköl septum ve lateral duvar longitudinal, sirkümferensiyal ve radyal strain değeriierinin bazalden apekse doğru giderek arttığı sonucu elde edilmiştir. Bussadori'nin serisinde de benzer sonuçlar gösterilmiştir. Doku Doppler temelli strain ölçümleri ile yapılan çalışmalarda ise değışken bazı sonuçlar mevcut ancak bu yöntemin aç bağımlı olması nedeniyle sonuçların ters olduğı yorumlanmıştır. Bu apikal strain gradienti ise torsiyon mekanizması ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Kemoterapiye maruziyet sonrasında çocuklarda strain görüntöleme ile literatürdeki veriler az sayıdadır. Sol ventrikölün global olarak strain ölçümlerinin, global olarak sol ventriköl sistolik fonksiyonlarının değeriendirilmesi hususunda disfonksiyonu belirlemede duyarlılığı ve özgülüğü daha önceki yayınlarda bildirilmiştir [82]. Bu çalışmada Doppler temelli longitudinal bölgesel strain ölçümlerinin düşük doz (<300 mg/m²) antrasiklin maruziyeti sonrasında anlamalı olarak azaldığı, ayrıca diyastolik disfonksiyonla uyumlu olarak IVRZ'nin uzadığı ve anormal pulmoner venöz Doppler akım paternleri izlendiğı belirtilmiştir. Ancak Doppler temelli strain ölçümleri ile EF, KF arasında ilişki bulunamamıştır.

Cheung ve arkadaşlarının retrospektif olarak antrasiklin alan çocuklarda yaptığı çalışmada sol ventriköl pik sistolik strain değeriierinin kontrol gruba göre anlamalı olarak azaldığı gösterilmiş ancak EF, KF ile ilişki bulunamamıştır [85]. Yine aynı çalışmada alınan kümülatif dozlarla longitudinal strain değeriierleri arasında korelasyon gösterilmiştir. Eidem ve arkadaşlarının prospektif olarak

yaptıkları çalışmada antrasiklin alan çocukluk çağı grubundaki hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluklarını gösteren strain değerleriyle EF değerlerinin korelayonu gösterilmiş ve bu deformasyon parametrelerinin güçlü bir belirteç olduğu daha da güçlü bir şekilde kanıtlanmıştır [3]. Segmental strain değişikliklerine bakıldığında kümülatif dozla birlikte bu hastaların apikal bölge strain değerlerinde azalma gösterilmiştir. Her ne kadar antrasiklin bağımlı kardiyotoksisite mekanizması net olmasa da en erken duvar hareket bozukluklarının apikal bölgede başladığı vurgulanmış, apikal perfüzyon defektlerine bağlı iskemi sonucunda global sistolik disfonksiyon geliştiği üzerinde durulmuştur. Eidem ve ark'nın bu serisinde 4. ayda bazı segmentlerde longitudinal strain azalırken bu bölgelerin 8. ayda düzeldiği gösterilmiştir. Yine diğer bir seride doku Doppler temelli strain ölçüm değişikliğinin antrasiklin sonrası %82 hastada sol ventrikül serbest duvarında gösterildiği ancak 6. ayda bu deformasyondaki bozukluğun %21 hasta grubunda düzeldiği bildirilmiştir [86]. Bu geçici duvar hareket anormalliklerinin ilerleyen tekniklerle bölgesel olarak strain parametreleri ile araştırılması hedeflenmiştir. Bu geçici değişikliklerin etyolojisi belli değilse de histolojik analizler bu bölgesel değişiklik paternlerini ve sonradan düzelmeye yardımcı olacaklardır. Antrasiklin kardiyotoksisitesine bağlı değişiklikleri endomiyokardiyal biopsi ile duyarlı biçimde ve yüksek özgüllükle belirlemek mümkündür. Difüz miyokardiyal fibrozisin heterojen değişiklikleri kardiyotoksisitenin tipik geç dönem bulgularındandır ve akut dönemde görülmez. Erken dönemde ise fokal miyokardiyal fibrozis, miyositlerin perinükleer vakuolizasyonu ve bazı vakalarda subendokardiyal nekroz görülebilir. Aynı

çalışmada bu geri dönen duvar hareket anormalliklerinin de artmış duvar kalınlığı, erken doku ödemi, fokal hücre hasarı gibi değişikliklerle tanımlanabileceğinden bahsedilmektedir.

Olgularımızın asemptomatik olması, EF ve KF değerlerinin normal olmasına rağmen strain ve ölçümlerinin bozuk saptanması gizli miyokardiyal etkilenmeyi göstermesi bakımından önemlidir. Bu sayede hastalara erken dönemde tedavi olanağı sunulmaktadır.

Bizim çalışmamızın verileri kümülatif dozla birlikte LVMI'de anlamlı bir artış olduğu ve sol ventrikül hafif diyastolik ve sistolik disfonksiyonda bazı anormalliklerin ortaya çıktığını desteklemektedir. Daha önce antrasiklin alan çocuklarda 2D STEparametreleriyle ilgili yapılmış olan çalışmalara paralel biçimde normal ejeksiyon fraksiyonu değerlerine rağmen longitudinal ve sirküferensiyel strain değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir [87].

Çalışmamızda kümülatif dozlarla longitudinal ve sirküferensiyel strain değerleri arasında negatif korelasyon olduğu ve deformasyon parametreleriyle LVMI ile herhangi bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç da azalmış strain değerlerinin LVMI'de anlamlı bir artışa bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisine sekonder olarak ortaya çıkması gibi basit bir çıkarımı engellemiş olmaktadır. Zaten ventrikül hipertrofisinin her zaman deformasyon parametrelerinde azalmaya neden olmadığı bilinmektedir. Örneğin atletlerin sol ventrikül hipertrofisinin normal veya artmış miyokardiyal strain değerleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Eğer bu hastalarda strain değerlerinde azalma mevcutsa etyolojik olarak sol ventrikül hipertrofisine göre ayırım

gösterebilmektedirler. Hipertansif hastalarda azalmış longitudinal değerler yanında sirküferensiyal değerlerin korunduğu, hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda üç farklı strain değerlerinin azaldığı, kardiyak amiloidozlu hastalarda ise longitudinal değerlerin azalmış, sirküferensiyal değerlerin korunmuş olduğu izlenmektedir [88, 89]. Bu strain ölçümlerindeki değişikliklerin derecesi de hastalığa bağlı olarak değişmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalara oranla hipertansif hastalardaki longitudinal deformasyon bozukluğunun şiddetinin daha hafif olduğu gösterilmiştir. Yine familial hiperkolesterolemi tanısıyla izlenen çocuklarda sağlıklı kontrollere göre longitudinal ve sirküferensiyal değerlerin azaldığı gösterilmiş ve segmental strain değerlendirmesi çalışmamızdakine benzer şekilde yapılmıştır [67].

Bizim çalışmamızda da genel olarak deformasyon bozukluğunun bölgesel olarak incelendiğinde geniş bir yelpazede olduğu görülmekte, longitudinal strain değerlerinin literatüre paralel şekilde apikal seviyelerde en az etkilenmiş olduğu ve global değerlendirmede longitudinal ve radyal strain değerlerinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca longitudinal ve sirkumferensiyal strain değerleriyle karşılaştırıldığında radyal strainin negatif korelasyon gösterdiği ve bunun global olarak düşünüldüğünde bir kompanzasyona işaret ettiği ve bu şekilde EF'nin korunduğu literatürde belirtildiği şekilde düşünülmüştür [67].

Triplane kesitlerden elde edilen üç ayrı ve ortalama longitudinal strain değerlerinin normal STE ölçümleriyle korelasyonu gösterilmiş ve alınacak tek eksenli görüntü ile bütün longitudinal değerlerin doğru şekilde ölçülebileceği de çalışmamızdan önemli bir sonuç olarak çıkarılmıştır.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak yarı otomatik EF ölçümü yapılmış olup konvansiyonel EF ölçümü ile korelasyonu gösterilmiştir. Hem çocuk yaş grubunda benzer ölçüme ait çalışmanın olmaması hem de korelasyon gösterilmesi nedeniyle bundan sonra daha doğru ventrikül geometrisi hesaba katılması ve kullanım kolaylığı nedeniyle EF ölçümlerinde tercih edilebileceği fikrine varılmıştır.

Sonuç olarak; konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle normal sınırlarda sol ventrikül sistolik fonksiyonu saptanan asemptomatik hastalarda sol ventrikül bölgesel strain ölçümlerinde kontrol grubuna göre düşük değerler saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirirken konvansiyonel yöntemler yanında bölgesel deformasyonu değerlendirebilen STE gibi ekokardiyografik yöntemler kullanılarak subklinik disfonksiyonun belirlenmesinin tedavi zamanlaması ve izlem açısından faydalı olacağı kanısındayız.

KISITLAMALAR:

Çalışmamızda daha öncekilerden farklı olarak her üç eksenindeki strain değerleri (longitudinal, radyal, strain) ve longitudinal strain parametrelerinin iki farklı yöntemle ölçümü olmasına rağmen hasta sayısındaki azlık ve çalışmanın kesitsel olması en önemli kısıtlayıcı etkenlerdendir. Prospektif olmadığından sol ventrikül fonksiyonları üzerinde prognostik öneme sahip bir parametreyi belirteç olarak belirlemek mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda strain ölçümlerinin yapılması için gerekli görüntülerin alınması sırasında da yaşa bağlı nefes tutmakta zorlanan hastalarda teknik olarak

artefakta neden olabilecek problemlerle karşılaşmıştır. Bu nedenle yaşı nefesini tutamayacak kadar küçük hastalarda bu görüntülerin alınması daha da zor olmaktadır.



6. SONUÇLAR

Kardiyotoksik ajana maruz kalmış hastaların konvansiyonel ve 2D STE ekokardiyografik ölçümlerin karşılaştırılmasına yönelik yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar

6.1. Demografik Özellikler ve Standart Ekokardiyografi Sonuçları

1- Her iki grup arasında yaş, vücut ağırlığı, boy yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

2- İki grup arasında kalp hızı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,016$). Hasta grubunda kalp hızı ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

3- Her iki grup arasında standart ekokardiyografik ölçümlerden sadece sol ventrikül kütle indeksi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

4- Sol ventrikül kütle indeksi ve relatif duvar kalınlığına göre geometrik olarak sınıflandırıldığında bütün olgular arasında normal geometride (%72,5), konsantrik remodelling (%17,5), egsantrik hipetrofi (%7,5), konsantrik hipertrofi (%2,5) olarak saptandı.

5- Hasta ve kontrol grubu arasında sadece MAPSE değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

6- Hasta ve kontrol grubu arasında sadece mitral kapak yayılım Hızı (Vp) değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

6.2. “Pulsed” Doppler Ekokardiyografi Sonuçları

1- Hasta ve kontrol grubu arasında sadece pulmoner ven S ve D velosite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$). Pulmoner venöz pik sistolik dalga (S) velositesi, pik antegrad diyastolik (D) velosite, bu velositelerin (S/D) oranı ve geç diyastolde ortaya çıkan ters dalganın (Ar) velositesi ve süresi yönünden anlamlı fark saptanmadı.

2- Mitral E dalgası, mitral A dalgası velositeleri, mitral E dalgasının deselerasyon zamanı ölçüldü ve mitral E/A velosite oranı açısından anlamlı fark saptanmadı.

6.3. “Pulsed” Doku Doppler Ekokardiyografi Sonuçları

1- İnterventriküler septumun bazalinden yapılan ölçümlerde EZ_s ve MPI_s ($p=0,042$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

2- sS , sE' , sA' , E/E'_s ve $İVKZ_s$ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Mitral anülüsten yapılan ölçümlerde ise sadece mS velositesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, mE' , mA' velositeleri ve E/E'_m oranı, $İVKZ_m$, $İVRZ_m$, EZ_m , MPI_m süreleri yönünden anlamlı fark saptanmadı.

6.4. Strain Ekokardiyografi Sonuçları

1- Sol Ventrikül Longitudinal strain

A4B longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

(A3B) görüntülerle elde edilen sol ventrikül posterior duvarın mid segmenti, anterior septumun mid segmenti ile ortalama olarak hesaplanan A3B longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Anterior septumun bazal segment longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

(A2B) görüntülerle elde edilen sol ventrikül anterior duvarın mid segmentinin longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

A2B, A3B, A4B görüntülerinin ayrı ayrı ortalama longitudinal strain değerleri ile bu üç görüntüden global olarak elde edilen ortalama longitudinal strain değerleri yönünden hasta ve kontrol grubu istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

2- Sol Ventrikül Sirküferansiyel Strain Ölçümleri

Sol ventrikül apikal seviyedeki inferior ve septal segment ile ortalama sirküferansiyel strain değerleri yönünden hem parametrik hem de non-parametrik testlerle istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

3- Sol Ventrikül Radyal Strain Ölçümleri

Sol ventrikül papiller kas seviyesindeki anteroseptal, anterior segment radyal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sol ventrikül papiller kas seviyesindeki lateral segment radyal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

4-Triplane (Üç farklı kesitten) Global Longitudinal Strain ölçümleri

A3B longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. A2B, A4B ve ortalama global longitudinal strain değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

5- Otomatik Ejeksiyon Fraksiyonu Ölçümleri

Ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerinde gruplar arasındaki oto-EF ölçüm dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,008$ ve $0,005$).

6.4. Demografik özellikler, “Pulsed” Doppler, “Pulsed” Doku Doppler, 2D STE Ekokardiyografik Ölçümler İle 2D STE Strain Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları

1- Bütün olgulardaki ejeksiyon fraksiyonunun konvansiyonel ve yarı-otomatik yöntemlerle ölçümleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon bulundu ($p=0,004$). $r=$

2-Kardiyotoksik ajana maruz kalmış hastaların aldıkları kümülatif doz ile hastaların A4B görüntüyle elde edilen sol ventrikül septum bazal segment longitudinal strain değerleri yönünden en güçlü ($r=0,406$, $p=0,009$) olmakla birlikte A3B görüntüyle elde edilen sol ventrikül anterior septumun mid ve bazal segment, posterior duvarın mid segment, A3B ortalama, global ortalama, triplane A3B görüntüyle elde edilmiş longitudinal strain değerleri, papiller seviye septal segment radyal strain değerleri, ortalama kalp hızları, mS' , EZ_s ile pozitif korelasyon, oto-EF ölçümleri ile negatif korelasyon bulundu.

3- Kardiyotoksik ajana maruz kalmış hastaların ek olarak mazruz kaldıkları mediastinal radyoterapi yönünden sol ventrikül A4B görüntüyle elde edilen lateral duvar apikal segment, A3B görüntüyle elde edilen posterior duvar apikal segment longitudinal strain değerleri arasında pozitif; apikal seviyedeki anteroseptal, anterior, lateral, posterior, inferior, septal segment radyal strain değerleri arasında da negatif korelasyon bulundu.

4- Strain parametrelerinin ortalama değerlerinin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildiğinde longitudinal ve sirküferensiyal strainlerin pozitif korelasyonları, longitudinal ve radyal strainlerin ise negatif korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir.

5- Tüm olguların yaşı ile ortalama strain parametrelerinin korelasyonuna bakıldığında da yaş ile longitudinal strain parametrelerinde en güçlü ve pozitif olmak üzere yaş ile ortalama radyal strain değerleri arasında istatistiksel olarak daha zayıf ve negatif korelasyon gösterilmiştir.

7. ÖZET

Kemoteröpatik ajanlardan antrasiklin grubu ilaçlar gerek geniş klinik uygulama alanı bulması ve gerekse kardiyotoksik potansiyelinin iyi tanımlanmış olması nedeniyle en çok araştırılan kemoterapötik ilaç grubunu oluşturmaktadır. Çocukluk çağında da bu ajanlar hematolojik malignansiler (lösemi, lenfoma) ve solid tümörlerde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak antrasiklin kullanımı sonrası klinik olarak anlamlı ve yüksek oranlarda kardiyotoksisite belirtilmektedir. Kardiyotoksisiteye ait bilinen bu gerçekler ışığında kanser tedavisi almış ve hayatını sürdüren bu çocukların hayatları boyunca kardiyak monitörizasyonunun yapılması gerekmektedir. Kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi açısından en uygulanabilir yöntem olan ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ölçümleri geleneksel ölçümlerle yapılmaktadır. Bu yöntemlerle ventrikül fonksiyonlarında subklinik değişiklikler olmuş hastaların kardiyak fonksiyonları ise normal değerler içerisinde izlenebilmektedir. Doku doppler görüntülemenin uygulamaya girmesiyle subklinik değişikliklere uğramış sol ventrikül fonksiyonlarını analiz edecek daha hassas bir yöntem kullanılmaya başlanmış ancak bazı kısıtlamalar nedeniyle 2D STE (Speckle Tracking Ekokardiyografi) metodu ile Strain (S) ekokardiyografi kullanımına günümüzde kullanımına olanak sağlanmıştır. Strain (S) ekokardiyografi ise miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonların global ve bölgesel olarak değerlendirilmesini sağlayan gelişmekte olan bir tekniktir.

Çalışmamızda çocukluk çağı kanserleri sebebiyle antrasikline maruz kalmış hastaların kısa ve uzun dönem izlemlerinde gelişme potansiyeli olan kardiyotoksisiteyi subklinik aşamada iken belirlenmesi, miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonların global ve bölgesel olarak değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda; yaş ortalaması $13,4 \pm 3,4$ yaş olan 23 kardiyotoksik ajan almış hasta ve $11,7 \pm 4,2$ yaş olan 17 sağlıklı çocuk karşılaştırıldı. İki grup arasında kalp hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.016$) ve hasta grubunda kalp hızının daha yüksek olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grubunun EF, KF değerleri arasında anlamlı fark yokken, oto-EF ölçümleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,05$). İnterventriküler septumun bazalinden yapılan ölçümlerde EZ_s ve MPI_s yönünden, sol ventrikül serbest duvar bazalinden yapılan ölçümlerde mS' , mE' istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Apikal dört (A4B) ve üç boşluk (A3B) görüntülerle ve üç ayrı kesit (Triplane) görüntülerle elde edilen üç farklı apikal görüntülerle ve bunların ortalaması olan global longitudinal strain değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak antrasikline maruz kalmış hastaların geleneksel ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde normal sol ventrikül fonksiyonu saptanan çocuklarda Doku Doppler ve strain ekokardiyografi ölçümlerinde sağlıklı çocuklara göre farklılık olduğu izlenmiştir. Strain ekokardiyografik ölçümlerinin, “Pulsed” Doppler ve doku Doppler ölçümlerine göre daha sensitif ve daha spesifik olduğu saptanmıştır.

Kardiyotoksik ajan almış çocuk hastaların sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirilmesinde hem global hem de bölgesel değerlendirmeye olanak verdiğiinden konvansiyonel yöntemler yanında strain (S) ekokardiyografi gibi teknikler kullanılmasının subklinik disfonksiyonun belirlenmesinde çok daha faydalı olacağı ve ön plana çıkması gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Antrasiklinler, kardiyotoksisite, “Pulsed” doku doppler görüntüleme, 2D STE (Speckle Tracking Ekokardiyografi), strain

8. SUMMARY

Anthracyclines, is the most widely researched chemotherapeutic drug group as they have a large clinical practice and well-defined cardiotoxic potential. Nowadays, these agents have been commonly used for hematological malignancies (leukemia, lymphoma) and solid tumors. However, clinically significant and high rate of cardiotoxicity is defined after anthracycline usage. In line with this information about cardiotoxicity, children who have received cancer therapy need life time cardiac monitorization. Echocardiography, the most applicable method for assessing cardiotoxicity, uses traditional methods for measurement of left ventricular systolic and diastolic function. This method allows to monitor cardiac functions of patients with sub-clinical changes of ventricular functions within normal values. After tissue Doppler imaging, a more sensitive method for analysing functions of left ventricle however, due to some limitations, strain (S) echocardiography with 2D STE (Speckle Tracking Echocardiography) method has been used. Strain (S) echocardiography is an emerging technique which provides global and regional assessment of systolic and diastolic functions. The aim of this study is to define cardiotoxicity at sub-clinical phase, global and regional evaluation of myocardial systolic and diastolic functions, and comparison with control group of childhood patients who have been exposed to anthracyclines due to cancer therapy.

In this study, 23 patients who received cardiotoxic agents whose average age is $13,4 \pm 3,4$ are compared with 17 healthy children whose average age is $11,7 \pm 4,2$. In terms of heart rate, statistically significant difference ($p < 0.016$) is found between these two groups and it is seen that rate of patient group is higher than

control group. A significant difference could not be seen about ejection and shortening fraction values of control and patient group, however a significant difference is found between auto-EF measurements of two groups. From “Pulsed” Doppler based measurements only pulmonary vein flow patterns showed significant difference between the groups. Measurements taken from base of the interventricular septum, EZs ve MPis; measurements taken from base of left ventricular free wall, mS' , mE' were showed statistically significant difference ($p<0,05$). Also, statistically significant difference are noted those obtained from apical three, four chamber view longitudinal strain values and three different apical images and their averages based on triplane longitudinal strain values. As a result, important differences are found regarding tissue Doppler and 2D STE echocardiographic measurements in children whose ventricular function is found normal with traditional echocardiographic evaluations. Strain echocardiographic measurements seem to be more sensitive and specific when compared with “pulsed” Doppler and “pulsed” tissue Doppler imaging. It is seen that, techniques such as 2D STE echocardiography are more useful to determine sub-clinical dysfunction than conventional methods as these techniques enables global and regional evaluation of left ventricle of patients exposed to cardiotoxic agents.

Key words: Anthracyclines, cardiotoxicity, “Pulsed” tissue Doppler imaging, 2D STE (Speckle Tracking Echocardiography), strain.

9. KAYNAKLAR

- [1] Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146-62.
- [2] Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol* 2009;132:11-24.
- [3] Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:733-40.
- [4] Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:630-7.
- [5] Ewer MS, Von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Clin* 2011;7:363-72.
- [6] Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabro R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs* 2005;7:67-76.
- [7] Tan CT, Hancock C, Steinherz P, Bacha DM, Steinherz L, Luks E, et al. Phase I and clinical pharmacological study of 4-demethoxydaunorubicin (idarubicin) in children with advanced cancer. *Cancer Res* 1987;47:2990-5.
- [8] Jain KK, Casper ES, Geller NL, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie V, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:818-26.
- [9] van Dalen EC, van der Pal HJ, Bakker PJ, Caron HN, Kremer LC. Cumulative incidence and risk factors of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in children: a systematic review. *Eur J Cancer* 2004;40:643-52.

- [10] Forssen EA, Coulter DM, Proffitt RT. Selective in vivo localization of daunorubicin small unilamellar vesicles in solid tumors. *Cancer Res* 1992;52:3255-61.
- [11] de Ville de Goyet M, Moniotte S, Brichard B. Cardiotoxicity of childhood cancer treatment: update and current knowledge on long-term follow-up. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29:395-414.
- [12] Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
- [13] Mazzarello GP, Morra L. [Anthracyclines and the heart]. *Recenti Prog Med* 1998;89:459-64.
- [14] Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
- [15] Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D'Hooge J, et al. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol* 2007;99:974-7.
- [16] Wallace WH, Thompson L, Anderson RA, Guideline Development G. Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *BMJ* 2013;346:f1190.
- [17] Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.
- [18] Pinarli FG, Oguz A, Tunaoglu FS, Karadeniz C, Gokcora N, Elbeg S. Late cardiac evaluation of children with solid tumors after anthracycline chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:370-7.
- [19] Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.
- [20] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.

- [21] Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-8.
- [22] Anders RJ, Shanes JG, Zeller FP. Lower incidence of doxorubicin-induced cardiomyopathy by once-a-week low-dose administration. *Am Heart J* 1986;111:755-9.
- [23] Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-9.
- [24] Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1544-52.
- [25] Tolba KA, Deliargyris EN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Cancer Invest* 1999;17:408-22.
- [26] Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72-85.
- [27] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738-43.
- [28] Kantrowitz NE, Bristow MR. Cardiotoxicity of antitumor agents. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;27:195-200.
- [29] Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992;19:529-42.
- [30] Kakadekar AP, Sandor GG, Fryer C, Chan KW, Rogers PC, Pritchard S, et al. Differences in dose scheduling as a factor in the etiology of anthracycline-induced cardiotoxicity in Ewing sarcoma patients. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:22-6.
- [31] Shusterman S, Meadows AT. Long term survivors of childhood leukemia. *Curr Opin Hematol* 2000;7:217-22.
- [32] Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, Kawashima TI, Davies SM, Relling MV, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase

3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer* 2008;112:2789-95.

[33] Billingham M. Use of the myocardial biopsy to monitor cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1607.

[34] Schwartz CL HW, Constine LS, Ruccione. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer*. 2 nd ed: Springer; 2nd edition (March 21, 2005); 2005.

[35] Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.

[36] Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chem* 2001;8:1649-60.

[37] Levitt G. Cardioprotection. *Br J Haematol* 1999;106:860-9.

[38] Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323-31.

[39] Anderson B. Dexrazoxane for the prevention of cardiomyopathy in anthracycline treated pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:584-8.

[40] Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996;14:362-72.

[41] Eidem BW. *Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease*: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.

[42] Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:736-42.

[43] Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290-7.

- [44] O'Leary PW. Pediatric diastology: use and limitations of Doppler echocardiography in the evaluation of ventricular diastolic function in children. *Progress in Pediatric Cardiology* 1999;10:83-93.
- [45] CHRISTOPHER P. APPLETON. Evaluation of Diastolic Function by Two-Dimensional and Doppler Assessment of Left Ventricular Filling Including Pulmonary Venous Flow.
- [46] Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fritsch P, et al. Left ventricular long-axis function: reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. *Am Heart J* 2012;164:125-31.
- [47] Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75.
- [48] Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-58.
- [49] Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.
- [50] Yilmaz R, Baykan M, Erdol C. [Pulsed wave tissue Doppler echocardiography]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-9, AXX.
- [51] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.
- [52] Cantinotti M, Lopez L. Nomograms for blood flow and tissue Doppler velocities to evaluate diastolic function in children: a critical review. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:126-41.
- [53] GARCIA MJ. Evaluation of Diastolic Function by Tissue Doppler, Strain, and Torsion Analysis.

- [54] Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1438-45.
- [55] D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:154-70.
- [56] Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973;33:233-43.
- [57] Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 1968;37:149-59.
- [58] Tsakiris AG, Gordon DA, Padiyar R, Frechette D. Relation of mitral valve opening and closure to left atrial and ventricular pressures in the intact dog. *Am J Physiol* 1978;234:H146-51.
- [59] Remme EW, Lyseggen E, Helle-Valle T, Opdahl A, Pettersen E, Vartdal T, et al. Mechanisms of preejection and postejction velocity spikes in left ventricular myocardium: interaction between wall deformation and valve events. *Circulation* 2008;118:373-80.
- [60] Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Klein AL, Stewart WJ, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996;132:648-56.
- [61] Becker M, Ocklenburg C, Altiok E, Futing A, Balzer J, Krombach G, et al. Impact of infarct transmuralty on layer-specific impairment of myocardial function: a myocardial deformation imaging study. *Eur Heart J* 2009;30:1467-76.
- [62] Forsey J, Friedberg MK, Mertens L. Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease. *Echocardiography* 2013;30:447-59.
- [63] Bertini M, Ng AC, Borleffs CJ, Delgado V, Wijnmaalen AP, Nucifora G, et al. Longitudinal mechanics of the periinfarct zone and ventricular tachycardia inducibility in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2010;160:729-36.

- [64] Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:185-91.
- [65] Lorch SM, Ludomirsky A, Singh GK. Maturational and growth-related changes in left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1207-15.
- [66] Sato Y, Maruyama A, Ichihashi K. Myocardial strain of the left ventricle in normal children. *J Cardiol* 2012;60:145-9.
- [67] Di Salvo G, D'Aiello AF, Castaldi B, Fadel B, Limongelli G, D'Andrea A, et al. Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1075-82.
- [68] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
- [69] Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:630-3.
- [70] Stoylen A, Skjaerpe T. Systolic long axis function of the left ventricle. Global and regional information. *Scand Cardiovasc J* 2003;37:253-8.
- [71] Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:176-83.
- [72] Ingul CB, Stoylen A, Slordahl SA. Recovery of stunned myocardium in acute myocardial infarction quantified by strain rate imaging: a clinical study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:401-10.

- [73] Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, Oyenuga O, Janosi RA, Winter S, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J* 2010;31:1690-700.
- [74] Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmbhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:208-14.
- [75] Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95; quiz 576-7.
- [76] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
- [77] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
- [78] Al-Biltagi M, Abd Rab Elrasoul Tolba O, El-Shanshory MR, Abd El-Aziz El-Shitany N, El-Sayed El-Hawary E. Strain echocardiography in early detection of Doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *ISRN Pediatr* 2012;2012:870549.
- [79] Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1290-2.
- [80] Brown TR, Vijarnsorn C, Potts J, Milner R, Sandor GG, Fryer C. Anthracycline induced cardiac toxicity in pediatric Ewing sarcoma: a longitudinal study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:842-8.
- [81] Yildirim A, Tunaoglu FS, Pinarli FG, Ilhan M, Oguz A, Karadeniz C, et al. Tissue and flow myocardial performance index measurements taken during dobutamine stress echocardiography for early diagnosis of late anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Cardiol* 2010;31:96-105.

- [82] Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'Hooge J, Bijmens B, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1351-8.
- [83] Marcus KA, Mavinkurve-Groothuis AM, Barends M, van Dijk A, Feuth T, de Korte C, et al. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:625-36.
- [84] Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, De Chiara B, Negura D, Dall'Aglia E, et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:8.
- [85] Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 2010;96:1137-41.
- [86] Kapusta L, Groot-Loonen J, Thijssen JM, DeGraaf R, Daniels O. Regional cardiac wall motion abnormalities during and shortly after anthracyclines therapy. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:426-35.
- [87] Yagci-Kupeli B, Varan A, Yorgun H, Kaya B, Buyukpamukcu M. Tissue Doppler and myocardial deformation imaging to detect myocardial dysfunction in pediatric cancer patients treated with high doses of anthracyclines. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8:368-74.
- [88] Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:907-11.
- [89] Popovic ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking

echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1299-305.

