



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANTRASİKLİN KEMOTERAPİSİNİN ARTERİAL STİFNES ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Oğuzhan Ekrem TURAN

Uzmanlık Tezi

Doç. Dr. Ömer GEDİKLİ

TRABZON – 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Önsöz

1. GİRİŞ ve AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antrasiklinler	6
2.1.1. Doksorubisin kardiyotoksitesitesi	6
2.1.2 Doksorubisinin vasküler fonksiyonlar üzerine etkisi	7
2.1.3. Risk faktörleri	7
2.1.4. Klinik uygulama	9
2.1.5. Klinik manifestasyonları	9
2.1.6. Tanı	10
2.1.6.1. Elektrokardiyografi	10
2.1.6.2. Ekokardiyografi	10
2.1.6.3. Biyokimyasal belirteçler	11
2.1.6.4. Radyonüklid inceleme	11
2.1.6.5. Kardiyak manyetik rezonans	11
2.1.6.6. Endomyokardiyal biyopsi	12
2.1.7 Kardiyotoksitesitenin monitörizasyonu	12
2.1.8 Kardiyotoksitesite riskinin azaltılması	13
2.1.9. Kardiyotoksitesitenin prognozu	14
2.2. Arteriyel Stifnes	14
2.2.1. Tanım	14
2.2.2. Arteriyel Stifnesin Mekanizmaları	14
2.2.3. Arteriyel Stifnesin Temel Prensipleri	16
2.2.4. Ölçüm Metodları ve Parametreleri	18
2.2.5. Arteriyel stifnesin bölgesel değerlendirilmesi	18
2.2.6. Pulse Wave velosite ölçülmesi	18
2.2.7. Refleksiyon Dalgalarının Noninvaziv Değerlendirilmesi	20
2.2.8. Santral ve Periferel Basınçlar	20
2.2.9. Santral Nabız Basıncı, AIx Ve Arterial Stifnes	21
2.2.10 Sphygmocor Cihazı İle Arterial Stifnesin Değerlendirilmesi	21

2.2.11. Basınç Dalga Formları	23
2.2.12. Santral Dalga Analizi	23
2.2.13. Arteriyel Stifnesi Etkileyen Parametreler	24
2.2.14. Arteriyel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi	26
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Çalışma Populasyonu	28
3.2. Biyokimyasal parametrelerin elde edilmesi	28
3.3. Ekokardiyografi ölçümleri	28
3.4. Arteriyel Stifnes ölçümü	29
3.4.1. Kan basıncı ölçümü	29
3.4.2. Nabız dalgası analizi	29
3.4.3. Pulse Wave velosite ölçümü	30
3.5. İstatiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. ÖZET	45
8. SUMMARY	46
9. KAYNAKLAR	47

İthaf

Bu uzmanlık tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan çok değerli aileme ve her zaman yanımda olan sevgili eşime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Ömer GEDİKLİ'ye, ihtisas hayatım boyunca bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde emeği geçen hocalarım; Ana Bilimdalı başkanımız Prof. Dr. Merih KUTLU, Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Prof. Dr. Cihan ÖREM, Doç. Dr. Şahin KAPLAN, Yrd. Doç. Dr. İsmet DURMUŞ, Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir KIRIŞ'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Oğuzhan Ekrem TURAN

1- GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde malign lenfoma hastaları artan kür oranları nedeniyle uzun yıllar hayatta kalmaktadır. Antrasiklin grubu ilaçlar hematolojik ve solid kanserlerin tedavisinde uzun süredir başarılı bir şekilde kullanılmakta olup ve yüksek antineoplastik aktiviteleri nedeniyle onkolojide en sık kullanılan ajanlardan biridir (1). Doksorubisin; antrasiklin türevi, farklı kanser türlerine güçlü etki gösteren, geniş spektrumlu, antitümöral bir antibiyotiktir. Doksorubisin, 1967-1969'da tedaviye giren ve grubun en yaygın kullanılan üyesi olup (2,3) ülkemizde de en sık kullanılan kemoterapötiktir. Etkin bir antitümör ajan olan doksorubisinin kardiyotoksik yan etkisi, ilacın terapötik kullanımını kısıtlamaktadır. Antrasiklin kardiyotoksitesisi kümülatif ilaç dozu ile artmaktadır. Swain ve ark. retrospektif metanalizde, doksorubisine bağlı konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişme oranları; 400 mg/m² dozunda %5, 550 mg/m² dozunda %26 ve 700 mg/m² dozunda ise %48 olduğunu göstermişlerdir (4). Agresif hodgkin dışı lenfomaların (HDL) ortalama altı kür antrasiklin tedavileri ile 5 ve 10 yıllık süreçte %12 ile %22 oranında kardiyovasküler hastalık gelişebileceği bildirmiştir (5). Histopatolojik çalışmalarda da kümülatif doksorubisin dozlarının 240 mg/m² altında olmasıyla bile myositlerde toksik değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (6,7).

Atrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite multifaktöriyel olup baskın patofizyolojik mekanizma serbest radikallere bağlıdır. (8) Doksorubisin tekrarlayan ve uzun dönem tedavide vasküler düz kas hücreleri üzerine ciddi toksik etkileri mevcuttur (9). Geri dönüşümsüz miyosit hasarı, miyokard kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğunun nedenlerini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler toksisite akut (tedavi ile eş zamanlı veya hemen sonraki saatlerde), subakut (tedaviden sonraki günler veya haftalar içinde olup, 30 haftaya kadar uzayabilmektedir) ve geç dönemde (tedavi tamamlandıktan yıllar sonra:1-20yıl) ortaya çıkmaktadır. Antrasiklin terapisi almış hastalarda geç dönem kardiyovasküler mortalitenin arttığı bildirilmektedir (10). Bu yan etkiler erken dönemde ritm bozuklukları ile karşımıza çıkabilirken geç dönemde kalp yetmezliğine ve dilate kardiyomiyopatiye yol açabilmektedir (11,12). Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite sıklıkla subklinik ve ilerleyici özelliktedir. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitenin erken dönemde saptanması kalp yetersizliğinin önlenmesi açısından

çok önemlidir. Günümüzde antrasiklin ilişkili kardiyotoksisteyi değerlendirmede en sık kullanılan metodlar; konvansiyonel ekokardiyografi veya radyonüklid incelemelerdir. Bu yöntemler aracılığıyla elde edilen; sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bir göstergesi olan, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma kardiyotoksisteyi değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. Bu parametrelerdeki bozulmalar ancak belirgin bir miyosit kaybı olduktan sonra tespit edilebilir hale gelmektedir.

Hodgkin dışı lenfoma olup kemoterapi alan hastalarda kardiyovasküler olaylar artmaktadır (5). Kalp yetersizliği haricinde de kardiyovasküler olaylara sebep olabilmektedir. Bu yan etkilerin mekanizmasında arteryel stifnes rol alabilir.

Arteryel stifnes, damar duvarının sertliği ya da katılığı olup genişleme kabiliyetindeki azalmayı gösterir. Elastik yapının tahribatı endotel/düz kas etkileşimi ise arteryal sistemin stifnesini dinamik olarak kontrol eder ve musküler arterlerdeki arteryel stifnesin temel mekanizmasıdır. Patolojik olarak arteryel stifnes oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Erişkinlerde santral arterlerde artmış stifnesin kardiyovasküler olaylar için bağımsız prediktör olduğu bilinmektedir (13). Klinkte hastalık ortaya çıkmadan önce kan damarlarında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Arteriyel stifnes ileride gelişebilecek olan kardiyovasküler değişiklikleri tespit edebilecek önemli bir belirteçtir.

Doksorubisine bağlı kardiyak yan etkiler hakkında çok sayıda çalışma olmasına rağmen vasküler fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen yeterince çalışma yoktur.

Arteryel stifnes ölçümleri ile doksorubisine bağlı gelişebilecek vasküler hasarlanmanın erken tespiti mümkün olabilir. Bu sayede ilaca bağlı gelişebilecek kardiyovasküler hasarlanmanın erken dönemde tespiti ile kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yakın takip için kullanılabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada hodgkin dışı lenfoma tanısını alan hastalarda antrasiklin ile ilk karşılaşmada ve kemoterapi tedavisinin kürleri arasında arteryel stifnesdeki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde aplanasyon tonometrisi ile bu şekilde dizayn edilmiş çalışma yoktur.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Antrasiklinler

Antrasiklinler 1963 yılında *Streptomyces peucetius* mantar kültüründen üretilmiştir (14,15). Günümüzde hematolojik ve solid kanserlerin tedavisinde uzun süredir en sık kullanılan ve yüksek antineoplastik aktiviteye sahip geniş spektrumlu ajanlardan biridir (1). Doksorubisin bu grubun en çok kullanılan antrasiklin türevidir olup, farklı kanser türlerine güçlü etki gösteren, antitümöral bir antibiyotiktir.

Antrasiklinler etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir: (16)

1. Topoizomera II, RNA polimeraz ve sitokrom C oksidaz enzimlerinin inhibisyonu
2. DNA arasına girme (interkalasyon) : büyük moleküllerin sentezinin engellenmesi
3. Reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve demir şelasyonu
4. Direkt membrana toksik etki
5. Apoptozun indüksiyonu

Oksidatif hasar tümör hücresinin öldürülmesinde en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır. Ayrıca antrasiklinler enzimatik olarak kimyasal yollarla indirgenerek, demir ve kalpteki oksimiyogloblin ile etkileşerek serbest radikaller oluşturabilmektedirler. Antrasiklinlerin hücre membranı ile direk etkileşimi sonucunda da sitotoksikite görülebilmektedir (17).

2.1.1. Doksorubisin kardiyotoksisitesi

Doksorubisinin kardiyak toksisite mekanizması ile ilgili fikir birliği yoktur. Günümüzde en fazla kabul gören görüş; doksorubisin ve metabolitlerine bağlı oksidatif stres ve bunun hücrede oluşturduğu hasardır (18,19). Miyositler aktif bölünen hücreler olmadıkları için hasar daha çok aşağıdaki mekanizmalarla gerçekleşmektedir

- Aşırı derecede serbest oksijen radikalleri oluşması
- Sarkolemmal sodyum/kalsiyum değiş tokuşunun bozulması
 - Miyokard hücrelerinin enerji metabolizmasının bozulması

Sitotoksik oksijen radikallerinin miyokardı daha belirgin etkilemesinin başlıca sebepleri arasında, bu ilaçların miyokartta diğer organlardan daha fazla birikmesi ve miyokard hücrelerinin bu radikalleri nötralize eden katalaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinden görece fakir olmasıdır (20-22).

Ancak antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite erken dönemde sinus taşikardisi, supraventriküler veya ventriküler aritmiler gibi, subakut dönemde toksik perikardit ve miyokardit gibi, geç dönemde kalp yetmezliği ve buna bağlı gelişebilen aritmiler gibi ölüme kadar ilerleyebilen geniş yelpazede kendini gösterebilir.

2.1.2. Doksorubisinin vasküler fonksiyonlar üzerine etkisi

Doksorubisinin kardiyomiyositler üzerindeki toksik etkisinin yanı sıra, aynı zamanda kardiyotoksisite ve diğer yan etkilere katkıda bulunan endotelial hasara neden olduğu gösterilmiştir (23,24). Doksorubisin reaktif oksijen ürünlerinin üretiminin yanı sıra, nitrik oksit (NO) sentez düzensizliğine sebep olarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (25-28). Intravenöz doksorubisin enjeksiyonu sırasında damar uzun bir süre boyunca yüksek düzeyde doksorubisine maruz kalmaktadır. Terapötik konsantrasyonun üzerinde doksorubisin hücre içinde depolanmış Ca^{+2} akut salınımıyla vazokonstriksiyona neden olduğu bildirilmiştir (29). Ek olarak Takahisa M ve ark. yapmış olduğu çalışma da doksorubisin ile uzun süreli tedavinin endotel apoptozisin indüksiyonu takiben endotel fonksiyonlarının bozulmasına ve sonrasında damar düz kasında vazokonstriksiyona sebep olduğunu bildirmişlerdir (30). doksorubisinin tekrarlayan uygulamasında vasküler düz kas hücreleri üzerine gözlenen toksisite hipotansiyon veya kompensatuar hipertansiyon gibi dolaşım sistemi bozukluğuna neden olabilmekte ve bu durum vasküler ve diğer organ toksisitesine katkıda bulunmaktadır (31-33).

2.1.3. Risk faktörleri

Antrasiklin kardiyotoksisitesinin gelişmesi için birçok risk faktörü bulunmuştur. Kümülatif doz en önemli risk faktörü olarak bilinmektedir ve kardiyotoksisitenin güçlü bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. İleri yaş (>70), diğer kemoterapötik ajanların

eşzamanlı kullanılması (paklitaksel, siklofosfamid, metotreksat gibi), radyoterapi öyküsü, eşzamanlı radyoterapi alınması ve altta yatan kalp hastalığı diğer önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (34,35).

Kümülatif dozdaki artışla kardiyotoksisite gelişme riski arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Total kümülatif doz 400 mg/m²’ den daha az olduğunda kardiyotoksisite insidansı % 3 iken bu insidans 550 mg/m² civarında % 7, 700 mg/m² civarında ise % 18’e kadar yükselir (36). İlk çalışmalardan elde edilen bu verilere dayanılarak doksorubisin dozunun 550 mg/m²’nin altında tutulması tavsiye edilmiştir. Sonraki çalışmalarda doksorubisin ilişkili kardiyotoksisite insidansının daha önceki çalışmalarda düşük tespit edildiği öne sürülmüştür. Swain ve ark. yapmış olduğu çalışmada 550 mg/m² kümülatif doz alan hastalarda kalp yetmezliği insidansı %26 olarak bildirilmiştir (4).

Günümüzde ise kümülatif dozdan ziyade noninvaziv değerlendirme tekniklerinin kullanılarak kardiyotoksisitenin erken tespiti daha önemli hale gelmiştir. Bundan dolayı daha düşük kümülatif dozlarda eğer kardiyotoksisite tespit edilmişse tedavi sonlandırılabilir. Tam tersine eğer gerekli ise kardiyotoksisitenin yokluğunda daha yüksek kümülatif dozlara da çıkılabilmektedir.

Hem erken yaş hem de ileri yaş, düşük kümülatif antrasiklin dozlarında kardiyotoksisiteye olan yatkınlığı artırır (4). İleri yaşlarda altta yatan kalp hastalığının kardiyotoksisiteye olan yatkınlığı artırıp artırmadığı ise net değildir. Çocuklarda erişkinlerden daha düşük dozlarda kardiyotoksisite geliştiği bildirilmiştir (37, 38).

Daha önceden alınmış olan mediastinal radyoterapinin, endotelial hücre hasarını indükleyip koroner kan akımını bozarak kardiyotoksisiteye yatkınlık oluşturabileceği söylenmektedir. Bu risk özellikle meme kanseri için radyoterapi alan kadın hastalarda daha belirgindir.

Antrasiklin olmayan ajanların antrasiklinlerle eşzamanlı verilmesi sinerjistik toksisiteye neden olarak kardiyotoksisiteyle yol açabilir. Bu konuda en önemli ajanlar taksanlar (paklitaksel, dosetaksel) ve trastuzumabdır. İlgili çalışmaların hepsinde kardiyotoksisite insidansında artış gösterilememesine rağmen bazı çalışmalarda kalp yetmezliği insidansı % 20 olarak tespit edilmiştir (39,40).

2.1.4. Klinik uygulama

Antrasiklinler günlük, haftalık ya da 3-4 haftada bir gibi farklı sürelerde, kısa süreli, 6-94 saatlik sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilirler. Düşük doz ve uzun süreli infüzyon kardiyotoksik etkilerini azaltabilmektedir.

2.1.5. Klinik manifestasyonları

Doksorubisine bağlı kardiyotoksitesisi dört farklı klinik tipte gelişebilmektedir:

1. Akut Kardiyotoksitesite: Klinikte nadir görülen bu durum ilacın verilmesi sırasında veya ilaç verildikten birkaç saat sonra ortaya çıkar. Sinus taşikardisi en sık ritim bozukluğudur (41). Non spesifik ST-T dalga değişiklikleri, QRS voltajında azalma, QT süresinde uzama gibi elektrokardiyografik (EKG) anormallikler izlenebilir. Bu elektrofizyolojik değişiklikler nadiren ciddi klinik problemlere neden olur (42). Ek olarak nadir de olsa ventriküler veya supraventriküler taşikardiler rapor edilmiştir (43,44). Gelişebilecek bu anormallikler ileride kalp yetersizliği gelişimi ile ilişkili değildir.

2. Subakut Kardiyotoksitesite: Nadiren görülür, son doksorubisin dozundan birkaç gün veya birkaç hafta sonra toksik perikardit ve miyokardit şeklinde ortaya çıkar (45).

3. Erken Kardiyotoksitesite: Kalp yetersizliğine ilerleyebilen kardiyak hasarın daha sık görülen şeklidir. Sıklığı % 0.4-23 arasındadır. Kümülatif doza bağlıdır. Tedavinin alınmasından sonraki 1-12 ay içerisinde oluşur. Kalp yetersizliği semptomlarının belirginleşmesi için pik zaman son antrasiklin dozundan sonraki 3 aydır. Akut dönemdeki EKG değişiklikleri aynen erken dönem kardiyotoksitesitede de görülebilir. Genellikle sol ventrikülü, nadiren her iki ventrikülü etkiler. Kalp yetersizliği insidansı ilacın kümülatif dozuna bağlıdır. Klinik kardiyotoksitesitede 550 mg/m² üzerindeki dozlarda belirgin artış görülür (4,46).

4. Geç Kardiyotoksitesite: Doksorubisin tedavisi tamamlandıktan en az bir yıl sonra, kalp yetersizliği bulguları ile ortaya çıkar. Geç başlayan ventrikül fonksiyon bozukluğu ve aritmilerle birlikte gider, nadiren ani ölümle sonuçlanabilir. Bazı hastalarda kardiyotoksitesitenin ilk bulguları çok geç ortaya çıkabilir. Uygulanan kümülatif doz,

mediyastinel radyoterapi, kadın cinsiyet ve tedavi döneminde genç yaşta olmak toksisite için risk faktörleridir (47-49).

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi ucuz ve güvenilir olması nedeni ile sıkça tercih edilen bir yöntemdir. Elektrokardiyografi değişiklikleri kardiyak toksisitenin erken ve geç dönemlerinde görülebilmektedir. Akut dönemde ortaya çıkan EKG değişiklikleri genellikle kalıcı değildir ve tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir. Non spesifik ST-T dalga değişiklikleri, QRS voltajında azalma, QT süresinde uzama gibi EKG anormallikler izlenebilir (42). Sinus taşikardisi en yaygın ritim bozukluğudur ama ventriküler, supraventriküler taşikardiler de bildirilmiştir (41,43).

2.1.6.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalbin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmeye yarayan noninvaziv, kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ekokardiyografi, antrasiklin kardiyotoksitesinin monitorize edilmesinde kullanılan en yaygın tanı metodudur. Kalpteki morfolojik hasar kritik bir noktaya ulaşınca kadar SVEF’inde farkedilir bir değişiklik olmamasından dolayı SVEF ölçümü kardiyotoksiteyi saptamak için yeterli olmayabilir. Bu noktadan sonra klinik kötüleşme hızlı olarak ilerleyebilmektedir. Bu sebeple kardiyomyopati açısından yüksek riskli hastalarda bazal ve seri ölçümlerle sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE) ‘nin 2009 kılavuzunda, kardiyomyopati açısından güçlü aile öyküsü olan ventrikül disfonksiyonu gelişme riski yüksek olan hastalarda doksorubisin tedavisi almadan önce sol ventrikül fonksiyonlarının non-invaziv değerlendirilmesi sınıf I endikasyon olarak verilmiştir (50). Gene aynı cemiyetlerin 2003 kılavuzunda, antrasiklin uygulanan hastalarda ilave doz ya da doz artırımının uygunluğunu tespit etmede ekokardiyografinin kullanımı sınıf I endikasyon olarak verilmiştir (51,52).

Antrasiklin bağı gelişen kardiyomiyopati erken tanısında diyastolik parametrelerin ölçmesinin de yararlı olduğu gösterilmiştir (53,54). Yapılan çalışmalardaki sonuçlar çelişkili olsa da diyastolik disfonksiyon sistolik disfonksiyonundan önce saptanabilir. Bu muhtemel durumun antrasiklinin bazı hastalarda endokardiyal fibröz doku kalınlığında artışa sebep olması ile birlikte restriktif kardiyomyopati gibi görüntü oluşturmaları ile açıklanmıştır (55).

2.1.6.3. Biyokimyasal belirteçler

Erken dönemde faydalı olabileceğine dair tartışmalı veriler vardır. Natriüretik peptid, kreatin kinaz-MB (CKMB) ve troponin ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. (56). Fakat rutin kullanımları önerilmemektedir.

2.1.6.4 Radyonüklid inceleme

Radyonüklid anjiyografi (RNA) doksorubisin alan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının kantitatif değerlendirilmesinde non invaziv ideal bir metoddur (57-59). Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Nükleer Tıp Kardiyoloji Koleji (ACCNM) 'nin 2009 kılavuzunda ventrikül disfonksiyonu gelişme riski yüksek doksorubisin alan hastalarda istirahat RNA ile sol ventrikül fonksiyonlarının bazal ve seri monitorizasyonu sınıf I olarak önerilmektedir (50). Pahalı bir yöntem olmasından dolayı günümüzde pek kullanılmamaktadır.

2.1.6.5 Kardiyak Manyetik rezonans inceleme

Doksorubisine bağlı kardiyomyopatinin saptanmasındaki zorluklar nedeniyle son zamanlarda geri dönüşümsüz döneme gelmeden myopatinin saptanmasında kardiyovasküler manyetik rezonans (KMR) kullanımı gündeme gelmiştir. Kontrastlı kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme miyokard dokusunu iyonize radyasyona veya radyoizotopa maruz kalmadan miyokard nekrozunu ve fibrozisini tanımlamak için kullanılır. James ve ark yapmış olduğu hayvan modelli çalışmada gadolinyum ile güçlendirilmiş kontrastlı KMR çalışmasında miyokard hasarının

göstergesi olan intrasellüler vakuolizasyon erken dönemde tespit edilebileceğini göstermişlerdir (60). Ek olarak bu çalışmada SVEF primer olarak düşüş olmadan kardiyovasküler ters olayların gelişmediği saptanmıştır.

2.1.6.6. Endomiyokardiyal biyopsi

Endomiyokardiyal biyopsi, antrasiklin kardiyotoksitesitesi için en duyarlı ve özgül değerlendirme yöntemidir. Antrasiklinlerin sebep olduğu kardiyak hasarın dağınık oluşabileceği, ventrikülün bazı yerlerini ya da tek ventrikülü veya daha fazla duvarın etkileyebileceği otopsi çalışmalarında gösterilmiştir (61). Bu dağınık tutulum, ventriküler septumun sadece sağ tarafından örneklem yapan endomiyokardiyal biyopsi ile olan tanı koyduruculuğunu azaltmaktadır (62).

1984 yılında endomiyokardiyal biyopsi için kümülatif antrasiklin dozuyla gayet iyi korele olan semikantitatif histolojik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu biyopsi skoru artan dozlarda antrasiklin tedavisi ile gelişmesi muhtemel bir kalp yetersizliğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir (63).

Endomiyokardiyal biyopsi her ne kadar kesin tanı koydurucu olsada rutin monitorizasyonda kullanımı invaziv olması uygulama ve değerlendirmedeki zorluklar sebebiyle önerilmemektedir (63). Bundan dolayı sadece, noninvaziv tekniklerle yeterli bilgi sağlanamayan ve yüksek riskli olan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir.

2.1.7. Kardiyotoksitesitenin monitörizasyonu

Kardiyotoksitesitenin ideal monitörizasyonu veya izleme tekniği konusunda henüz net bir konsensus yoktur. Hassas genotiplerin saptanması için yeni moleküler tekniklere ve/veya bir biyokimyasal belirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Bu sayede bireysel olarak antrasiklinlerin kullanılmayacağı kişisel tolerans değişkenlikleri saptanabilecektir.

Schwartz ve arkadaşları, antrasiklin bağlı kalp yetmezliğinde profilaksi için aşağıdaki önerileri yapmışlardır.

1. Doksorubisin tedavisi bazal SVEF'si %30 altında olan hastalara uygulanmamalıdır.

2. Bazal SVEF'si %30 – 50 arasında olan hastalarda doksorubisinin her dozundan önce düzenli RNA uygulanmalıdır.

3. Bazal SVEF'si >%50 olanlara total kümülatif doz 250-300 mg/m² den sonra ölçümü tekrarlayın, bundan sonra risk faktörü olmadan doz 450 mg/m² ulaştığında ölçümü tekrarlayın

4. Doksorubisin tedavisi SVEF %50 üzerinde olan hastalarda %10 mutlak düşüş izlenen ve SVEF'si %30 – 50 arasında olan hastalarda SVEF nin %30 altına düşmesi durumunda tedavi kesilmelidir.

Bu öneriler ışığında yapılan çalışmada yüksek riskli 70 hastanın sadece ikisinde kalp yetersizliği gelişirken kılavuza bağlı kalınmayan diğer 212 yüksek riskli hastanın 44'ünde kalp yetersizliğinin geliştiği görüldü (65).

2.1.8 Kardiyotoksisite riskinin azaltılması

Antrasiklin kardiyotoksisitesi riskinin azaltılmasına yönelik yaklaşımlar; infüzyon uygulanımında değişiklik, antrasiklinlerin yeni yapısal analoglarının geliştirilmesi, lipozomal enkapsülasyon ve eşzamanlı kardiyoprotektif ajanların kullanımını içermektedir. Antrasiklinlerin uzun süreli infüzyonunun bolus uygulanımı ile karşılaştırıldığında kardiyotoksisite insidansının azaldığı gösterilmiştir. Çalışmalarda infüzyon süresinin 48-96 saate kadar uzatılabileceği belirtilmiştir (66,67). Berrak SG ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 24 saat ve 72 saatin üzerinde doksorubisin infüzyonunun hızlı infüzyona göre kalp yetersizliği insidansını azalttığı gösterilmiştir (68). Klinik uygulamada doksorubisin genellikle 50-100 mg/m² dozunda i.v. infüzyonla 3 haftada bir uygulanır. Farklı infüzyon şemaları mevcuttur.

Bir demir şelatörü olan Deksraksozan yüksek doz antrasiklin kullanımına izin verebilecek şekilde kardiyoproteksiyon sağlayabilir (69). Doksorubisinin antitümör etkinliğini azaltabileceğinden rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.1.9 Kardiyotoksitenin prognozu

Erişkin hastalarda prognoz, kardiyotoksitenin tanısı konulduğu zamanki semptomların ciddiyetiyle ilişkilidir. Konjestif kalp yetersizliği geliştiğinde prognozu kötüdür ve 1 yıllık mortalite ortalama %50 dir (70).

2.2. Arteriyel stifnes

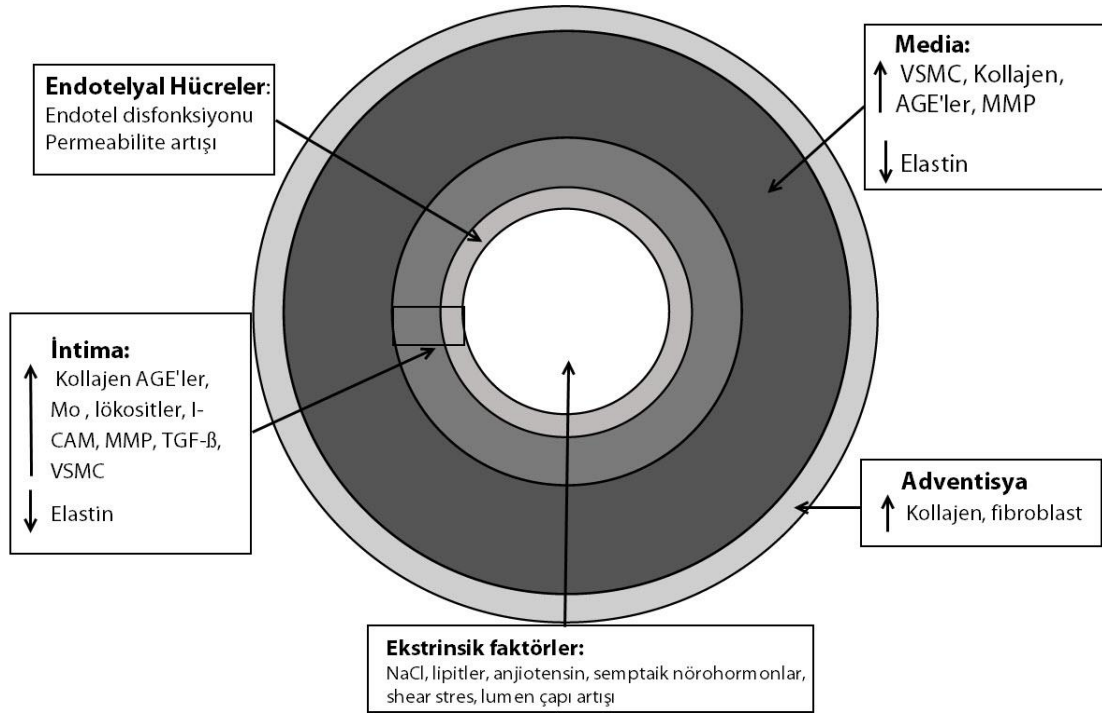
2.2.1. Tanım

Büyük arterler kan akışı için sadece basit birer kanallar değildir. Aynı zamanda bu büyük arterler kalpten atılan pulsatil kan akımı için bir tampon olarak hareket ederler. Bu rol arter duvarlarının elastik doğası vasıtasıyla yerine getirilir. Kardiyovasküler sistemdeki (KVS) bu büyük damarların fonksiyonları arteriyel stifnes, distensibilite (esneyebilirlik) ve kompliyans (genişleyebilirlik) ile değerlendirilebilir. Arteriyel stifnes, damar duvarındaki sertlik ya da genişleme kabiliyetindeki azalma olarak tanımlanır. Karışıklığı önlemek için arteriyel stifnes her üç ögeyi de kapsayan genel bir terim olarak kullanılmaktadır. (71)

2.2.2. Arteriyel Stifnesin Mekanizmaları

Arteriyel stifnes damar yapısını oluşturan hücresel ve yapısal elemanlarda meydana gelen stabil ve dinamik değişiklikler arasındaki kompleks bir etkileşime bağlı meydana gelmektedir. Arter duvarındaki elastik yapının tahribatı, ortalama arteriyel basınçta artış, endotel - düz kas etkileşim mekanizmasının bozulması arteriyel stifnesi etkileyen üç farklı mekanizma olarak karşımıza çıkar. Yaşlanmaya bağlı arteriyel stifnesdeki temel mekanizma arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisine maruz kalan elastik yapının tahribatıdır. İkinci bir mekanizma olarak endotel ve düz kas etkileşimi dinamik olarak arteriyel sistemin stifnesini kontrol eder. Bu mekanizma muskuler arterlerdeki arteriyel stifnesin temel mekanizmasıdır. Ortalama arteriyel basınç ise pasif olarak bütün arteriyel sistemi etkileyerek arteriyel stifnesi arttırmaktadır. Arteriyel yapıda bulunan elastin ve kollajen arteriyel stabilite, esneklik ve kompliansta önemli rol oynamaktadır. Arteriyel stifnesi artmış damarların intima tabakalarının

histolojik incelenmesinde dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, artmış kollajen, bozulmuş ve parçalanmış elastin, makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu, matriks metalloproteinazlar, intraselüler adezyon molekülleri ve sitokin artışı olduğu görülmüştür (72). Yapısal değişikliklere ek olarak arterial stifnes belirgin olarak endotelial hücre sinyallerinden ve vasküler düz kas hücrelerinin tonusundan etkilenir. Düz kas hücre tonusu hücre geriliminden, kalsiyum sinyalindeki değişimlerden, anjiyotensin II (73), endotelin (74), oksidan stres (75) ve nitrik oksit gibi parakrin mediatorlerden etkilenir. Endotel disfonksiyonunda asetilkoline bozulmuş vazodilatasyon cevabı vardır. Bu bozulmuş cevap nitrik oksit, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktörler, konstriktör hormonlar ve oksijenazlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (76). Nitrik oksit yapımının azalması ile nitrik oksit sentaz inhibitörünün yapımındaki artış arterial stiffnes ile ilişkilidir (77). Damar duvarının yapısal ve hücresel elementleri arasındaki dinamik ve karmaşık bir etkileşim sonucu vasküler stifnes gelişmektedir. Bu vasküler değişiklikler hemodinamik kuvvetler tarafından etkilendiği gibi hormonlar, tuz regülasyonu ve lipidler gibi "ekstrinsik faktörler" tarafından da etkilenmektedir (78). Şekil 1'de arteryel stifnes gelişimine etki eden damar duvarındaki yapısal ve hücresel elementlerin birbirleriyle ve ekstrinsik faktörlerle etkileşimi gösterilmektedir.



Şekil 1: Arteriyel stifnes histopatolojik ve hümorale sebepleri

AGE= glikasyon ürünlerini, Mo=makrofaj, I-CAM= intrasellüler adezyon molekülü, MMP= matris metalloproteinaz, TGF- β = Doku büyüme faktörü β , VSMC= Vasküler düz kas hücreleri (Kaynak 78'den uyarlanmıştır)

2.2.3. Arteriyel Stifnesin Temel Prensipleri

Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu nedenle, KV hastalıkların geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde ve etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek daha detaylı bilgi gerekir. Bu noktada basit, non-invaziv, güvenilir, kolay kullanılabilen, arteriyel nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ek olarak başka hemodinamik bilgiler veren nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir. Bu analiz için geliştirilen “Sphygmocardiography” cihazı ile kan basıncı dalga şeklinin yorumlanarak sol ventrikül ve arteriyel sistemin dinamik etkileşiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Geleneksel brakiyal arter kan basıncı ölçümlerinde elde edilen benzer sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir.

Nabız dalgasının şeklini, kalp ve arteriyel sistem arasındaki etkileşim ile arteriyel sistemin elastik ve geometrik özellikleri belirler (79,80). Arteriyel stifnes ile ilgili çalışmalar yeni olmayıp 1800’li yıllara kadar gitmektedir. Yapılan bu çalışmalarda büyük arterlerin mekanik davranışlarının kompleks olduğu görülmüştür. Aslında arteriyel damarlarda belirgin bir eşyönsüzlük ve çok güçlü adaptif mekanizma bulunmaktadır ve arteriyel damarlar düz olmayan bir viskoelastik özellik göstermektedir (79). Ayrıca arteriyel segmentlerin vizkoelastik özellikleri farklıdır ve bir segmentteki arteriyel viskoelastik özellikler tüm arteriyel yapıya genellenemez.

Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur ve periferden yansıyarak (reflected wave) diyastolde geri dönerek sekonder dalgalanmalar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Arteriyel stifnes arttığı zaman arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (81). Böylece küçük ve büyük arteriyel yapılar erken sistolde arteriyel sistemde ilerleyen dalganın üzerine eklenecek şekilde erken yansıyan dalganın oluşumuna katkı sağlarlar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla üst üste biner ve sistolik basınç artar. Öte yandan diastolik dalgalanmaların azalmasına neden olurlar ve kan basıncında diastolde keskin bir düşüş olur. Arteriyel yapıların elastik özelliği proksimalden distale gidildikçe azalmaktadır. Arteriyel yapıdaki bu heterojenitenin fizyolojik ve fizyopatolojik önemli sonuçları vardır. Santral ve periferel arterlerdeki basınç amplifikasyonu nedeniyle özellikle gençlerde brakıyel basıncı, santral aortik ya da karotid basıncın eşdeğeri olarak kullanmak doğru değildir. Bu farklılık arteriyel sistem boyunca değişen moleküler, hücresel ya da histolojik özelliklere bağlıdır (82,83). Örneğin asendan aortada PWV 4–5 m/s iken, abdominal aortada 5–6 m /s, iliyak ve femoral arterlerde ise 8–9 m /s olabilmektedir (83,84).

Sonuç itibarıyla, arteriyel stifnes artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur.

2.2.4. Ölçüm Metodları ve Parametreleri

Arteryel stifnes analizi klinik olarak birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir.

a) Arteryel stifnes saptanması

1. Regional (bölgesel) stifnes
2. Lokal stifnes
3. Sistemik stifnes

b) Dalga refleksiyon (yansıyan nabız dalgası) analizi

Sistemik arteryel stifnes sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilir, bunun tersine bölgesel ve lokal arteryel stifnes arteryel sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radial arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, doppler vb.) ölçen çok sayıda noninvaziv cihaz kullanılmaktadır.

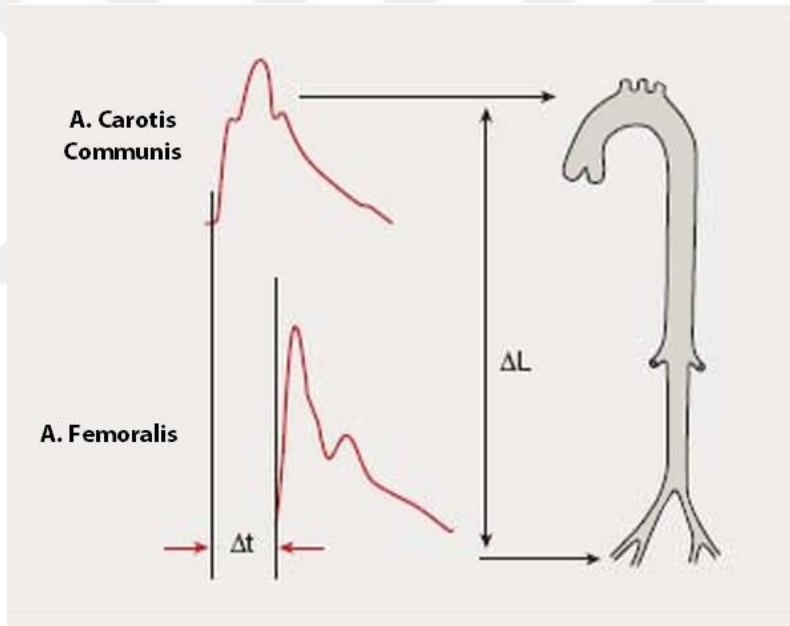
2.2.5. Arteryel stifnesin bölgesel değerlendirilmesi

Bölgesel arteryel stifnes değerlendirilmesinde en sık aorta kullanılır ve kullanılan metod "Pulse wave velosite" (PWV) ölçümüdür. Aortik PWV ölçümlerinin çok çeşitli popülasyonlarda kardiyovasküler olaylar için bağımsız öngörücü olduğu gösterilmiştir (13).

2.2.6. Pulse Wave velosite ölçülmesi

Pulse wave velosite ölçümü arteryel stifnesin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilir noninvaziv ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (70). Klinik açıdan en uygun ölçüm aortik ve aortik-iliak yol boyunca yapılanıdır. Çünkü aort ve onun ilk dalları arteryel stifnesin patofizyolojik etkilerinin çoğundan sorumludur. Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm metodu olup, epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu

gösterilmiştir. Bunun tersine, brakial veya femoro-tibial PWV gibi aortik yol dışındaki PWV ölçümlerinin prediktif değeri kısıtlıdır (85). Ölçüm için genellikle sağ kommon karotid arter ve sağ femoral arter kullanılır. Ek olarak sağlıklı bireylerde sağ veya sol karotid arter kullanımının PWV değerlerini etkilediği ve sağ taraf ölçümlerinin sol taraf ölçümlerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (86). Nürnberg ve ark. yapmış olduğu çalışmada supin veya oturma pozisyonunda PWV ölçüm değerlerinin benzer olduğunu göstermişlerdir (87). Ölçümler için doppler, basınç ya da farklı dalgalar kullanılabilir (88,89). Şekil 2’de kayıt alınan noktalar arasındaki mesafenin ölçülüp (ΔL), bu noktalardan transkutan elde edilen iki nabız dalgasının ayakları arasındaki zaman farkına bölünmesi (Δt veya transit zamanı) ile PWV’nin hesaplanması gösterilmiştir.



Şekil 2: PWV’ nin hesaplanması. $\Delta L(m)$, $\Delta t (sn)$ (Kaynak 79’dan uyarlanmıştır)

$$PWV = \Delta L(\text{metre}) / \Delta t(\text{saniye}) \text{ olarak hesaplanır.}$$

Transit zamanı ve PWV cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Yüzeysel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Ölçümdeki küçük hatalar PWV ölçümünde büyük değişikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi geçiş zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar. Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obezite, diyabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Abdominal obezitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda

karotis-femoral arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar oluşmaktadır (90).

2.2.7. Refleksiyon Dalgalarının Noninvaziv Değerlendirilmesi

Arteriyel dalga ventrikül kontraksiyonuna bağlı gelişen ileriye doğru dalga ve refleksiyon (yansıyan) dalgadan oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarından geriye yansır. PWV'si küçük olan elastik damarlarda yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. PWV'nin yüksek olduğu yani stifnesin artmış olduğu durumlarda yansıyan dalga diyastolde daha erken aort köküne ulaşır, ileriye doğru olan dalganın üzerine eklenerek sistolik basınç dalgasının amplitüdünde artmaya neden olur. Bu fenomen augmentation index (Aix) kullanılarak hesaplanabilir (91). Aix, yüksek PWV dışında refleksiyon noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalar yalnızca diyastolik kan basıncının değil aynı zamanda yaş ve PWV'nin Aix'in ana belirleyicilerinden olduğunu göstermişlerdir (92). Geniş santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları radyal arter dalgalarından ya da ana karotis arter dalgalarından analiz edilebilir (93-95). Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kurşun kalem boyutundaki problarla elde edilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arteriyel tonometridir. Karotid arterin tersine radyal arter kemik doku tarafından desteklendiği için optimal kayıt kolayca elde edilmektedir.

2.2.8. Santral ve Periferik Basınçlar

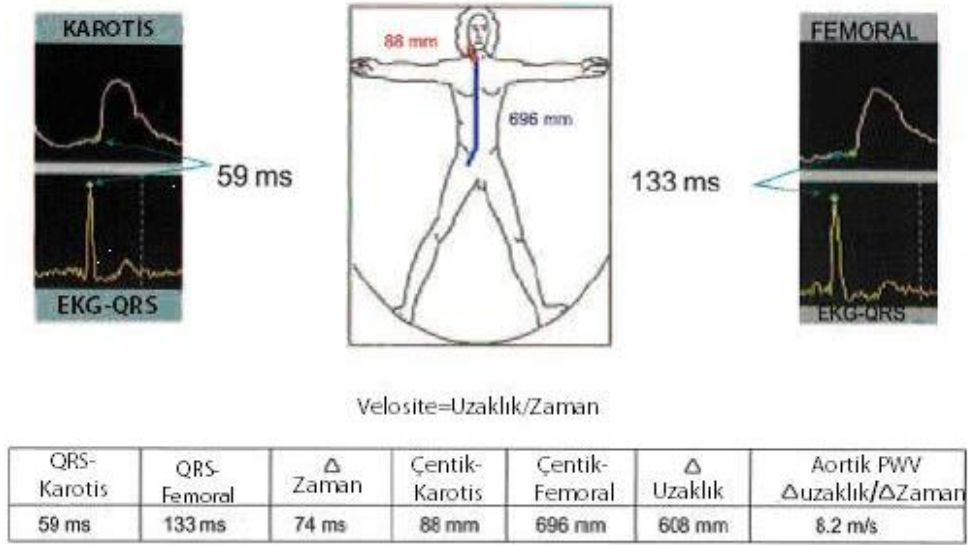
Periferik sistolik ve nabız basınç ölçümleri genellikle brakiyal arterden yapılmaktadır. Periferik arterlerin refleksiyon noktaları santral arterlerden daha yakındır ve refleksiyon dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Bu sebeple basınç dalgasının amplitüdü periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Genç hastalarda brakiyal arterden yapılan sistolik ve nabız basıncı ölçümleri, santral basınçlardan daha yüksek olmaktadır (96).

2.2.9. Santral Nabız Basıncı, AIx Ve Arterial Stifnes

Yaş, diabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile birlikte santral sistolik ve nabız basıncı ve dolayısıyla AIx artmaktadır. Bu artışlar sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarına sebep olabilmektedir. Klinik sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle santral basınçlar ve AIx arteriyel stifnesin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (97). Ayrıca patofizyolojik durumlar ve ilaçlar PWV'yi değiştirmeden santral basınçları ve AIx'i değiştirebilir (94). Bunlara ek olarak AIx, PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (98,99). 50 yaşından önce yaşlanmanın AIx üzerine etkisi fazla iken, 50 yaşından sonra ise yaşlanmanın aortik PWV üzerine etkisi daha fazladır (100).

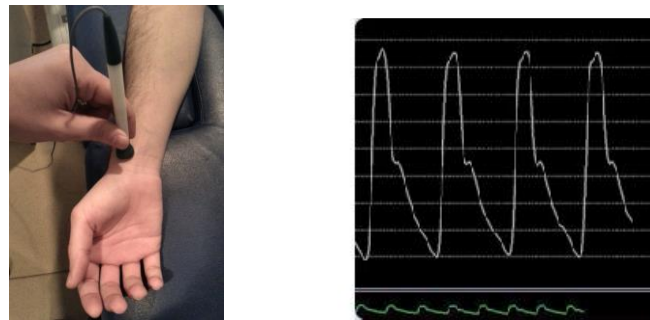
2.2.10. Sphygmocor Cihazı İle Arterial Stifnesin Değerlendirilmesi

Periferik nabız dalgası, cilt üzerine uygulanan ve altta kalan arteriyel segmentin volüm veya kuvvetindeki dinamik değişimlere cevap verebilecek uygun bir transdüserle non-invaziv olarak saptanır. SphygmoCor (ArtCor, Sydney, Australia) sisteminde iki farklı alandaki (proksimal ve distal) nabız dalgaları yüksek hassasiyetli tek bir aplanasyon tonometresi ile kısa süre içinde ayrı ayrı ölçümü yapılır ve eş zamanlı EKG kaydındaki R dalgasıyla ilişkisine göre transit zamanı belirlenir (EKG ve proksimal nabız arasındaki zaman EKG ve distal nabız arasındaki nabızdan çıkarılır). Ölçümler kısa bir zaman aralığı içinde yapıldığından, kalp hızı veya izovolemik periyot gibi değişkenler ölçülen transit zamanına hiçbir etki yapmaz. İki alan arasındaki mesafe yüzeysel olarak saptanır ve ölçüm öncesi kan basıncı değeri ile birlikte cihaza girilir. Transit zamanı ve PWV cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır (101). Şekil 3'te Sphygmocor cihazı ile elde edilen verilerle örnek bir aortik PWV ölçümü ve hesaplanması gösterilmiştir.



Şekil 3: Aortik PWV ölçümü ve hesaplanması(Kaynak 102 den uyarlanmıştır)

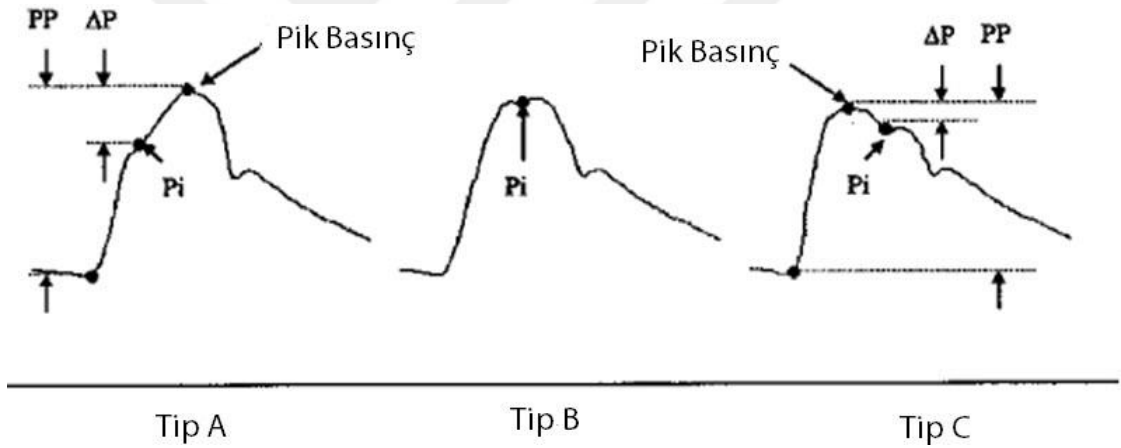
Tonometri cihazı ile ölçülen PWV değerleri için sternal çentik ile umblikustan kasık bölgesine uzanan mesafeden, karotis nabız yeri ile sternal çentik arasındaki mesafenin farkının alınması gerekmektedir. Prob karotis ve femoral dalga formlarını kaydeder ve EKG'deki QRS kompleksinin tepesinden nabız dalgasının başlangıcı veya ayağına kadar geçen süreler hesaplanır. Genelde karotis ve femoral bölgeden 10 saniye izlem sonrasında veriler yakalanmalıdır bu süreçte geçen ortalama süre cihaz tarafından hesaplanır. Uzaklığın zamana bölünmesiyle nabız dalga velositesi elde edilir ve birimi m/s olmaktadır. Şekil 4'te prob ile cilde bası yapılarak arter, kemik gibi sert bir yapı ile tonometri arasına hafifçe sıkıştırılır ve invaziv nabız kaydına benzer nabız dalgalarının elde edilmesi gösterilmektedir. Ölçümler arteriyel yapının fizyolojik özelliklerine bağlı olup duvar kalınlığı, damar çapı ve elastisitesi, dallanma miktarından etkilenir.



Şekil 4: Arterial tonometri (Sphygmocor) ile periferik nabız dalgasının elde edilmesi.

2.2.11. Basınç Dalga Formları

Genel olarak aort dalga formları A, B ve C olarak kategorize edilir. Bu üç basınç dalgası tipi de augmentasyon noktası (P_i) olarak tanımlanan sistolün başlangıcından sonra pozitif dalganın negatif yöne geçişinin matematiksel hesaplanmasına elde edilen nokta ile başlar. Augmentasyon değeri P_i 'nin pik basıncından önce veya sonra gelişine bağlı olarak pozitif veya negatif olarak ölçülebilir. Tip A dalgasında augmentasyon noktasında erken sistolik bir omuz, geç sistolik pik basınç ve pozitif augmentasyon basıncı vardır. Tip B dalgasında augmentasyon basıncı pik basınca eşit olduğu için sıfırdır. Tip C dalgasında yansıyan dalga diyastolde dönüş yaparak augmentasyon noktasında geç sistolik omuz oluşturur ve augmentasyon indeksi negatiftir. Basınç dalga formları şekil 5'te gösterilmiştir.

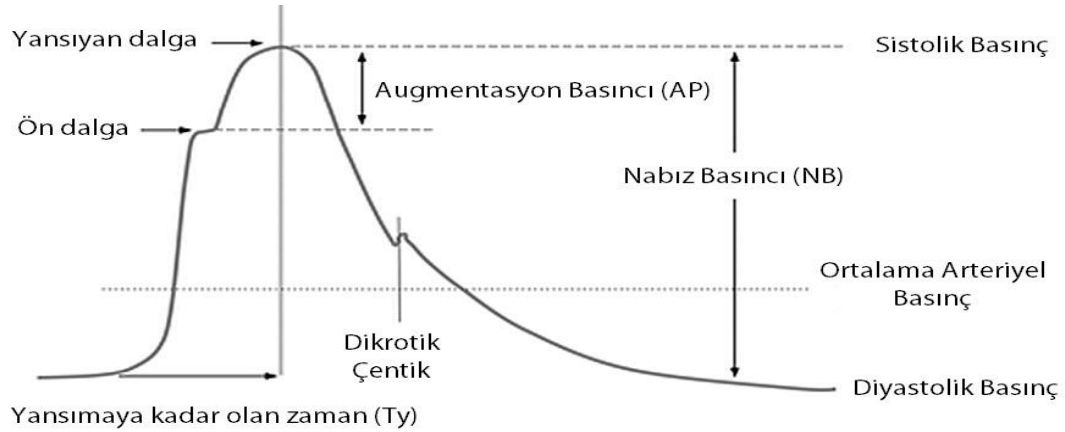


Şekil 5: Üç değişik tip karotid basınç dalga formları (Kaynak 103'den uyarlanmıştır)

(P_i :Augmentasyon noktası, PP:nabız basıncı, ΔP :Augmentasyon basıncı)

2.2.12. Santral Dalganın Analizi

Santral nabız kaydında, sistol esnasında pik akım ile pik basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz ve pik basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda ön dalga yansıyan dalga ile karşılaşır ve pik akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur ve sonra basınç artışı devam ederek pik sistole ulaşır. Bu iki basınç noktası arasına augmentasyon basıncı (AP) denilmektedir. Şekil 6 da santral aortik basınç şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 6: Karotid nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi (Kaynak 104'ten uyarlanmıştır)

Augmentasyon basıncının kantifikasyonu augmentasyon indeksi (AIx) ile yapılır. AIx, üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde değer olarak ifade edilir. (79,105,106) Wilkinson ve ark. AIx'nin kalp hızından etkilenebildiği ve 75/dk hız göre normalize edilmiş (AIx@75) olarak kullanımını önermişlerdir (107).

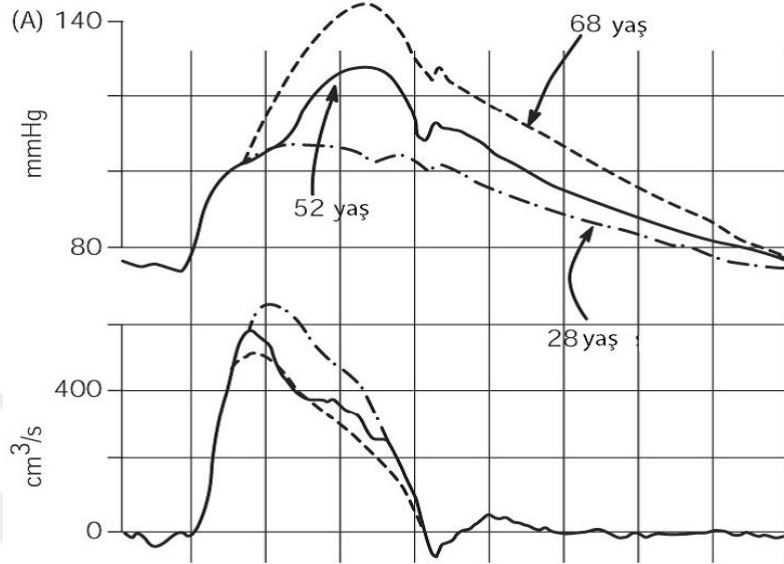
Subendokardiyal viabilite oranı (SEVR), sistol ve diyastolde santral nabız eğrisinin altında kalan alanın oranıdır (108) ve normal durumda yüksektir (~ %130-200). Bu oranın %100'ün (veya 1) altında olması subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğunu gösterir. Sistolik alan, kalbin çalışmasını ve oksijen tüketimini gösterir ve gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) olarak adlandırılır. Diyastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını dolayısıyla de enerji desteğini gösterir.

Arterial stifnes değerlendirilmesinin iki ana metodu karotis-femoral PWV ölçümü ve AIx'dir (79).

2.2.13. Arteriyel Stifnesi Etkileyen Parametreler

Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler demografik, klinik ve yaşam tarzı özellikleri olmak üzere üçe ayrılabilir (109). Demografik faktörler içerisinde en önemlilerinden biri olan yaş (özellikle 55 yaş sonrası), KV risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin stifnesini belirleyen temel unsurdur. Yaş ilerledikçe arteriyel duvarda elastik komponentlerin remodellingi ve dejenerasyonu

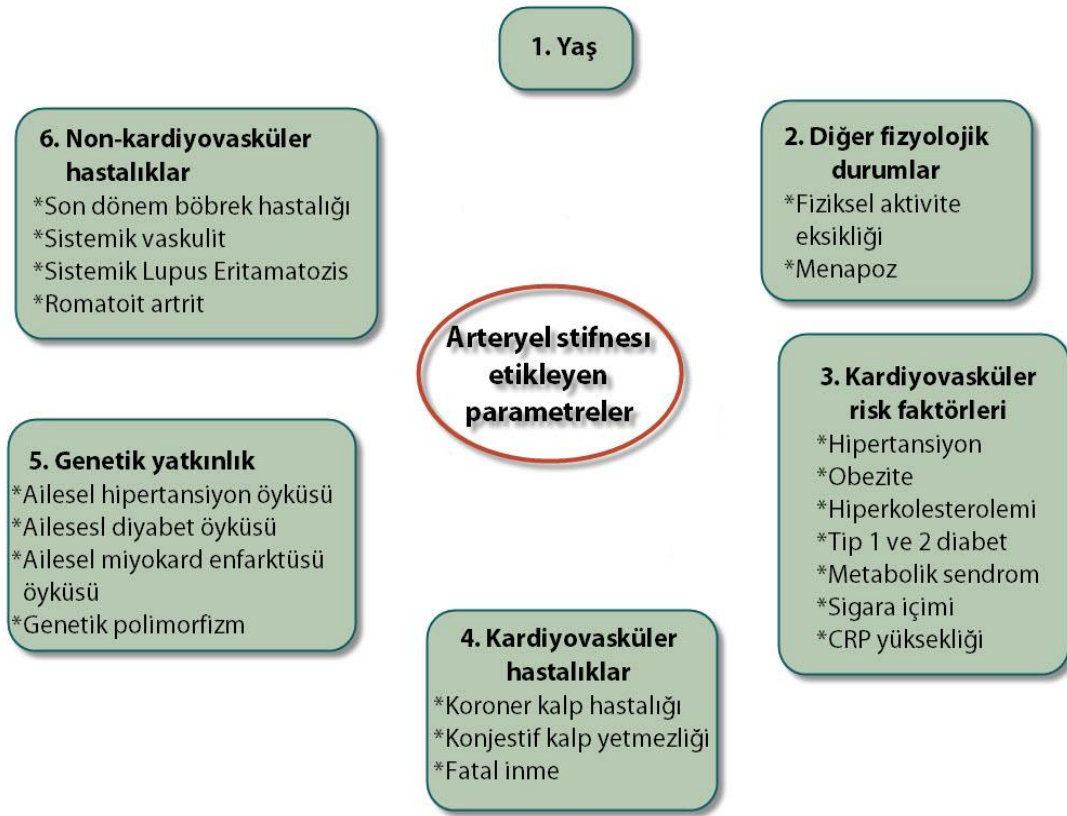
artmaktadır. Bu durumun sonucu olarak sistolik kan basıncı artmakta fakat diyastolik kan basıncı aynı kalmakta veya azalmaktadır. Şekil 7 de yaş ile birlikte artan sistolik kan basıncı aortik dalga formları ile gösterilmiştir.



Şekil 7: Normotansif bireylerde yaşla birlikte saptanan tipik aortik dalga formları (Kaynak 116'dan uyarlanmıştır)

Yaş ile birlikte kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük stifnes artışı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisiyle olduğu düşünülmektedir (110,111).

Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi birçok KV risk faktörü ve KV hastalıklar dışında vasküler endotelyal disfonksiyona sebep olan bazı sistemik hastalıklar arteriyel stifnese etki eden klinik faktörlerdir. Şekil 8'de arteriyel stifnese etki eden faktörler altı başlık altında verilmiştir.



Şekil 8: Arteriyel stifnesi etikleyen parametreler

2.2.14. Arteriyel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteriyel stifnesin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve KV hastalık riski ile korele olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada PWV ölçülerek saptanmış yüksek arteriyel stifnes değerlerinin ilk kardiyovasküler olay riski ile ilişkisi olduğunu ve aortik PWV'nin standart risk faktörlerine eklenmesiyle risk tahmininin gücünü arttığı ve stifnesin toplumda kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir biyobelirteç olduğu göstermişlerdir (112).

Arteriyel stifnes artışı santral kan basıncı değerlerinde değişiklikler yapar. Artan dalga refleksiyyonunun sonucu olarak sistolik kan basıncı (afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar hem de sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açar, LVH ise kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme için risk faktörüdür (113). Diğer yandan, artmış stifnes diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltıp koroner perfüzyonun bozulmasına yol açarak akut koroner sendromlara sebep

olabilir. Yaşlı ve sağlıklı insanlarda aortik stifnes KAH, inme ve total mortalitenin prediktörüdür. Özellikle >70 yaş insanlarda, aortik elastikiyetin total mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (114).

Asemptomatik hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemektedir. Arteryal stifnes artışının; renal hastalık, inme, myokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları etkilediği gösterilmiştir (115).



3- MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Populasyonu

Çalışmaya 09/3/2012 - 30/01/2013 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde hodgkin dışı lenfoma tanısı alan dışlama kriterleri olmayan hastalar alındı.

Hastaları dışlama kriterleri ;

Tanı öncesinde herhangi bir zamanda kemoterapi almış hastalar
Atrial Fibrilasyon
Akut veya Kronik Böbrek Yetersizliği
Orta-ciddi kapak disfonksiyonu (darlık veya yetmezlik)
Kalp yetmezliği (EKO da EF<% 55)
Geçirilmiş myokard enfarktüsü
Periferik Arter Hastalığı
Hipertrofik Kardiyomyopati
Enfektif Endokardit

Çalışma için ayrı bir kontrol grubu oluşturulmadı. Çalışmaya alınan hastalar, tedavi öncesi ve 1. ve 6. kür sonrası 24 saat içerisinde arteriyel stifnes ölçümleri alınan hastalardan oluşturuldu.

3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Elde Edilmesi

Hodgkin dışı lenfoma tanısı alan hastaların antrasiklin kemoterapisi almadan önceki bazal serum glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL-K), trigliserit düzeyleri ve hemogram değerleri kaydedildi. Çalışmada, bu veriler hastaların yattığı servis veya muayene olduğu poliklinikten istenen değerlerden elde edildi.

3.3.Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastalar ekokardiyografi laboratuvarında, Vivid 7 system (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 3,4 MHz transducer probu kullanılarak değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme tüm bireylerde sol lateral uzanma pozisyonunda, standart parasternal ve apikal görüntülerde normal inspriyumda yapıldı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları ve volümleri, diyastolik fonksiyon parametreleri bazal ve son kürden sonra 24 saat içerisinde ölçüldü.

3.4. Arteriyel Stifnes Ölçümü

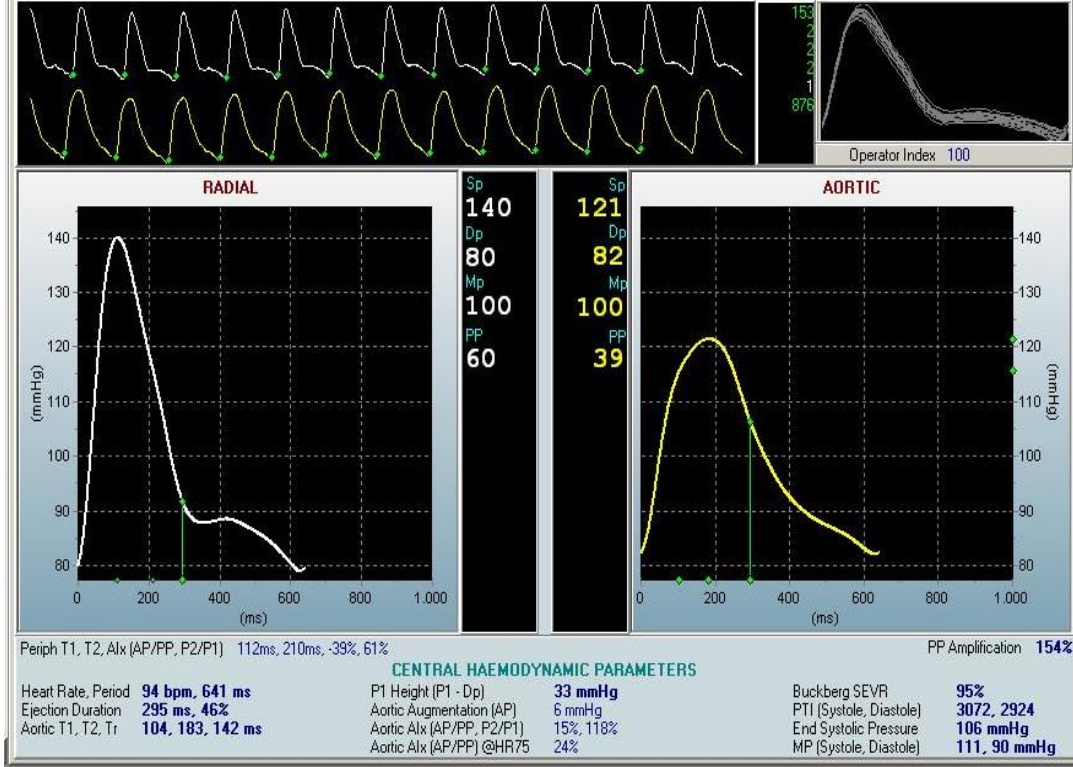
Arteriyel stifnes ölçümünde SphygmoCor cihazı kullanıldı. Son 12 saat içinde alkol, çay, kahve veya sigara içmemiş olan hastalar ölçüm öncesinde 15 dakika kadar istirahat ettikten sonra boy, kilo ölçümü ve brakial kan basıncı değerleri saptandı.

3.4.1. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümü en az 15 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, civalı manometre ile iki dakika aralıkla iki kez yapıldı. Korotkof faz 1. ve 5. sesleri sistolik ve diyastolik kan basıncı olarak belirlendi. İki ölçümün ortalaması alınarak cihaz kalibrasyonunda kullanıldı.

3.4.2. Nabız Dalgası Analizi

Yaklaşık 23-24 C°' lik oda ısısında ve hasta en az 5-10 dakika yatar pozisyonda bekletildikten sonra ölçüm yapıldı. Cihaz kalibrasyon ayarları yapıldıktan sonra sağ bilekten kalem tipi aplanasyon tonometrisi ile radyal arter nabız dalgası kaydı yapıldı ve ardışık 10 nabız dalgası elde edildi. Cihaz, otomatik olarak on nabız dalgasının ortalamasını aldı ve transfer fonksiyonu kullanarak santral aortik nabız basıncı dalgasını oluşturdu. Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak SP, DP, AP, augmentasyon indeksi (AIx ve AIx@75), SEVR, TTI, ejeksiyon zamanı ve diğer santral hemodinamik parametreler ölçüldü (Şekil-9).



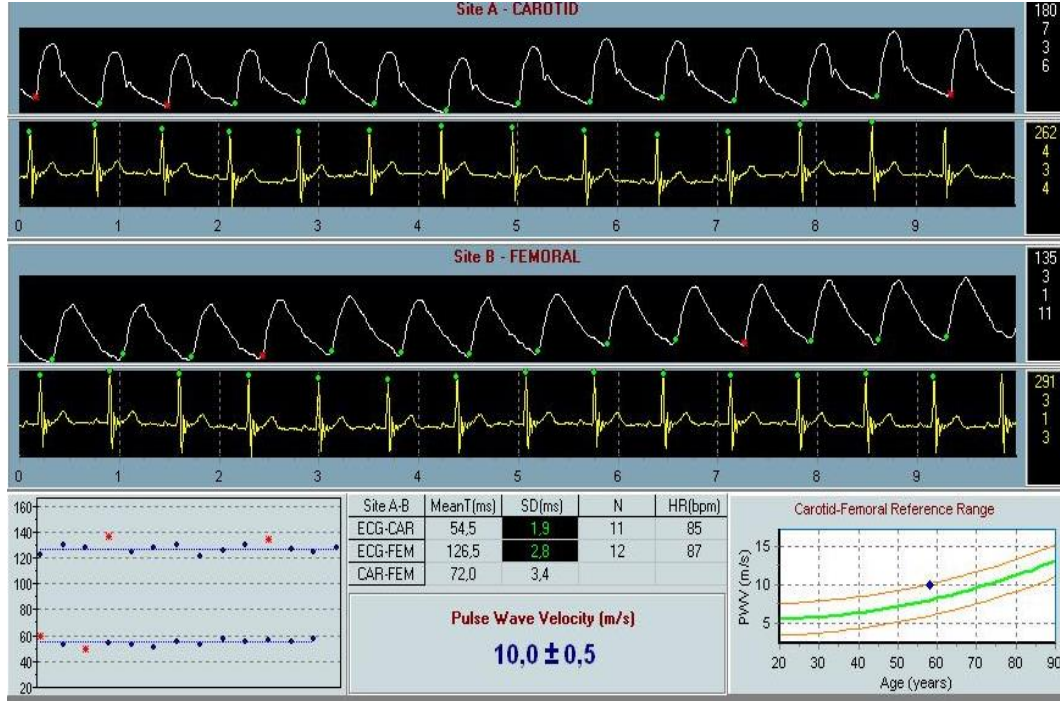
Şekil 9. SphygmoCor cihazı tarafından ölçülen nabız dalgası analizi ve diğer hemodinami parametreleri

Ölçüm ile elde edilen değerlerin doğruluğu cihaz tarafından belirli bir yüzde ile verilmektedir ve %80 üzeri (yüksek kaliteli kayıt) doğruluk cihaz tarafından kabul edilmektedir. Çalışmamızda >%90 olan analiz değerleri kayıt edildi.

3.4.3. Pulse Wave Velosite Ölçümü

Radial arterden nabız dalgası analizi yapıldıktan hemen sonra PWV ölçümü için hastalara cihazın elektrokardiyografik (EKG) leadleri bağlandı. Cihaz ölçüm ayarları için önceki hasta bilgilerine ek olarak karotid ve femoral ölçüm yerleri arası mesafe elastik bir metre yardımı ile saptandı. Mesafe ölçümünde karotis-femoral arası total mesafe kullanıldı ve elde edilen değer milimetre olarak cihaza girildi. Karotid-femoral PWV ölçümü için önce karotis hemen sonrasında da femoral alanlardan EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı yapıldı. Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması alındı. Şekil 10'da cihaz tarafınca otomatik olarak her iki ölçüm alanında EKG'deki R dalgası ile nabız ayağı arası zaman gecikmesi (transit zamanı) ölçüldü ve total

mesafeye bölünmesiyle PWV'nin (m/s) hesaplandı. Şekil 10'da örnek bir PWV ölçümü gösterilmiştir.



Şekil 10: SphygmoCor cihazından elde edilen PWV ölçümü.

3.5.İstatiksel Analiz

Tüm sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Kategorik değişkenler yüzde değer olarak gösterildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tedavi öncesi bazal ve 1. ve 6. kür sonrası ölçülen arteriyel stifnes değişkenleri normal dağılıma uyanlar tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, normal dağılıma uymayanlar Friedman iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Friedman iki yönlü varyans analizi ile ön değerlendirme sonrası anlamlılık saptanması sonrasında gruplar arasındaki anlamlılık Wilcoxon testi ile analiz edildi. Tüm istatistik analizler SPSS (13.0, Inc, Chigaco, Illinois) programı ile yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

Demografik özellikler ve Laboratuvar verileri

Çalışmamızda, HDL tanısı alıp doksorubisin kemoterapisi alan 10 hasta vardı. Hastaların ortalama yaşı 52.2 ± 16.5 idi ve %80'i erkek hastaydı. Hastalara ait diğer özellikler Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo-1. Hastaların Demografik Özellikleri	
Yaş (yıl)	52.2 ± 16.5
Cinsiyet (erkek/kadın)	8/2
Hipertansiyon, n (%)	2(%20)
Hiperlipidemi, n (%)	2 (%20)
Sigara, n (%)	1 (%10)
VKİ (kg/m^2)	25.8 ± 3.2
VYA (m^2)	1.8 ± 0.1
Sistolik KB (mmHg)	124.5 ± 20.5
Diastolik KB (mmHg)	75 ± 12.7
Kalp hızı (atım/dk)	69.3 ± 11.5

VKİ: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı, VYA:vücut yüzey alanı

Çalışmaya alınan hastaların ikisinde hipertansiyon öyküsü vardı ve bu hastalar tedavi için ACE inhibitörü ve b bloker kullanmakta idi. Antrasiklin kemoterapisi öncesi ve sonraki takiplerde hastaların hipertansiyon ilaçlarının dozları ve kullanılış şekli değişmedi. Doksorubisin tedavisinin total kümülatif dozu $436 \pm 94 \text{ mg/m}^2$ idi. Tablo 2 de hastalara ait bazal laboratuvar değerler ve kullandıkları medikasyonlar verilmiştir.

Tablo-2. Hastaların Laboratuvar ve Medikasyon Verileri	
Glukoz (mg/dl)	90.8±12.4
Kreatinin (mg/dl)	0.82±0.18
Hemoglobin (g/dl)	12.3±2
Hematokrit, %	36.2±5.6
Trombosit (10 ³ /mm ³)	259±136.5
Kullandığı ilaçlar	
ACEİ, n (%)	2 (%20)
B bloker, n (%)	2 (%20)
Statin , n (%)	2 (%20)
Total kümülatif doksorubisin dozu, (mg/m ²)	436±94

ACEİ: anjiotensin konverting enzim inhibitörü

Ekokardiyografik Veriler

Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal ve 6. kür sonrası ölçülen ekokardiyografik parametreler içinde SV sistol sonu çapında (SVSÇ) anlamlı artış (26.9±3.3 ve 29±2.5, p=0.01) , sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (65.5±4.8 ve 62.8±3.9, p=0.01) anlamlı azalma saptandı. Tablo-3 de hastaların antrasiklin kemoterapisi öncesi ve 6.kür sonrasına ait diğer ekokardiyografik verileri verilmiştir.

Tablo-3. Hastaların Ekokardiyografi Özellikleri			
	KT öncesi	KT sonrası	p değeri
SVSÇ (mm)	26.9±3.3	29±2.5	0.01
SVDÇ (mm)	44.9±3.3	47.2±3.3	0.06
SVSV (ml)	31.6±8.2	33.1±8.7	0.40
SVDV (ml)	90.4±23.2	83±10.2	0.24
EF (%)	65.5±4.8	62.8±3.9	0.01
IVS (mm)	10.7±1.5	10.8±1.3	0.34
PW (mm)	10±1.3	10.1±1.3	0.59
SA (mm)	34.5±2.9	35.2±2.8	0.32
E/A	1.24±0.56	1.10±0.33	0.22
DT (ms)	238.9±85.4	196.7±49.7	0.18
Tei indeksi	0.34±0.08	0.32±0.08	0.13

SVSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, SVDÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSV: sol ventrikül sistol sonu volümü, SVDV: sol ventrikül diyastol sonu volümü, IVS: interventriküler septum kalınlığı, PW: sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, SA: sol atriyum, E: erken mitral diyastolik dolum velositesi, A: geç mitral diyastolik dolum velositesi, DT: E velositesi deselerasyon süresi

Arteriyel Stifnes Verileri

Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal PVW ortalamaları 9.08 ± 1.9 m/s iken, 1. kür sonrası 10.31 ± 2.9 m/s ve 6. kür sonrası 9.64 ± 2.1 m/s idi. Tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür PWV değerlerinde artış eğilimi vardı ve bu artışın anlamlılık değeri $p=0.053$ idi. İkili analizlerde tedavi öncesi bazal ve 1.kür PWV değerleri (9.08 ± 1.9 ve 10.31 ± 2.9 , $p=0.02$) ve bazal ve 6.kür PWV değerleri (9.08 ± 1.9 ve 9.64 ± 2.1 , $p=0.017$) arasında istatiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 4 ve Grafik 1).

Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal $Alx@75$ ortalamaları 18.8 ± 11.9 iken, 1. kür sonrası 22.7 ± 13.9 ve 6. kür sonrası 17.5 ± 13.4 idi. İstatiksel olarak tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür $Alx@75$ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.4$). Benzer

şekilde total kümülatif doz ile kemoterapi öncesi bazal ve 6.kür sonrası $AIx@75$ değişimi arasında korelasyon saptanmadı ($p=0.76$). (Tablo 4 ve Grafik 2)

Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal subendokardial viabilite oranı (SEVR) ortalamaları 151.6 ± 33.1 iken, 1. kür sonrası $130,6\pm32.5$ ve 6. kür sonrası $124,3\pm31.9$ idi. Tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür SEVR değerlerinde azalma eğilimi vardı ve bu azalmanın anlamlılık değeri $p=0.058$ idi. İkili analizlerde tedavi öncesi bazal ve 1.kür SEVR değerleri ile (151.6 ± 33.1 ve $130,6\pm32.5$, $p=0.066$) istatistiksel anlamlı fark yokken ve bazal ve 6.kür SEVR değerleri (151.6 ± 33.1 ve $124,3\pm31.9$, $p=0.047$) ile istatistiki anlamlılık saptandı (Tablo 4 ve Grafik 3). Tablo 4 de hastalara ait tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür arteriyel stifnes parametrelerinin ortalama değerleri verilmiştir.

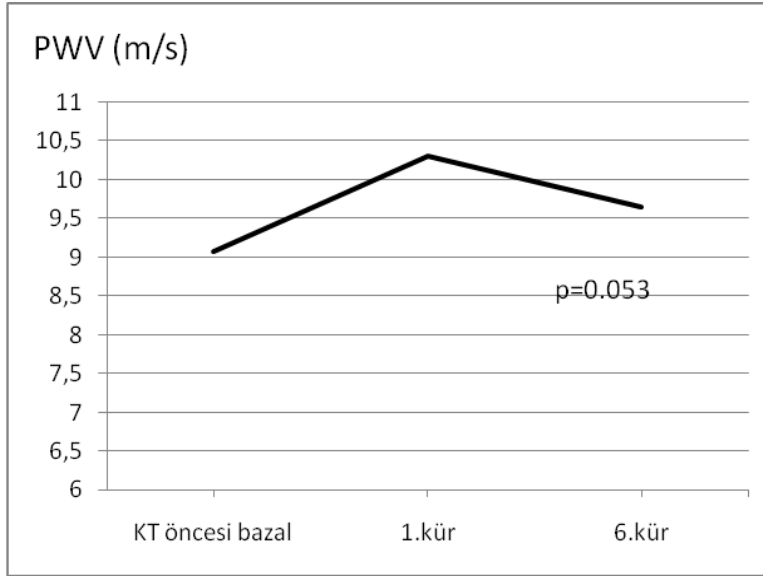
Tablo-4. Hastaların arteriyel stifnes verileri			
	KT öncesi bazal	1.kür	6.kür
PWV (m/s)	9.08 ± 1.9	$10.31\pm2.9^*$	$9.64\pm2.1^+$
AP (mmhg)	8.6 ± 6.7	9.4 ± 6.5	8 ± 7.3
$AIx@75$ (%)	18.8 ± 11.9	22.7 ± 13.9	17.5 ± 13.4
SEVR (%)	151.6 ± 33.1	130.6 ± 32.5	$124.3\pm31.9^\dagger$
Kalp hızı (atım/dk)	69.3 ± 11.5	72.8 ± 12.9	77.7 ± 9.4

AP:Augmentasyon basıncı; $AIx@75$: 75/dk kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon indeksi, PWV: pulse wave velosite. SEVR: Subendokardial viabilite oranı

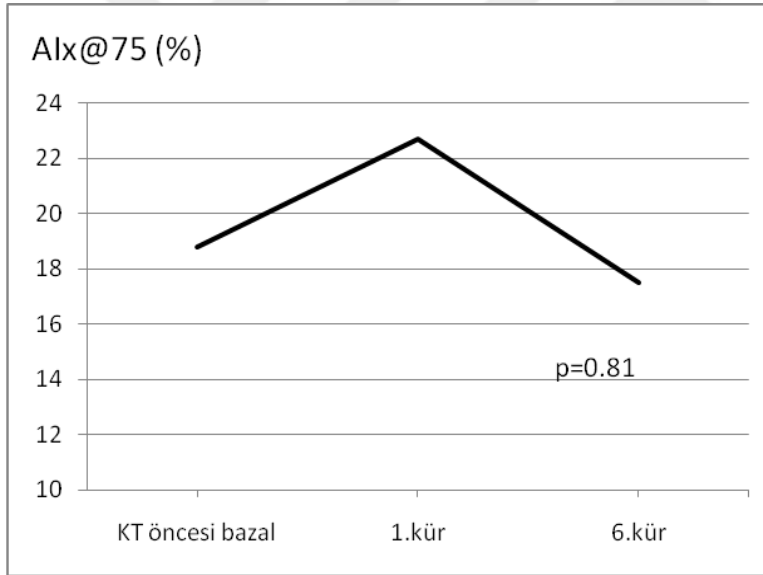
*KT öncesi bazal ile 1.kür $p < 0.05$

+KT öncesi bazal ile 6.kür $p < 0.05$

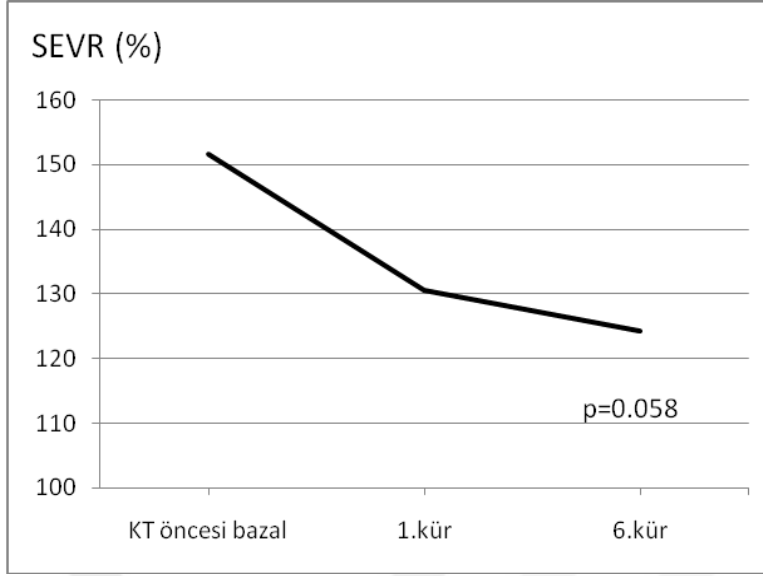
† KT öncesi bazal ile 6.kür $p < 0.05$



Grafik 1 Antrasiklin kemoterapi öncesi, 1. ve 6.kür sonrası PWV (Pulse Wave velosite) ortalama değerleri



Grafik 2 Antrasiklin kemoterapi öncesi, 1. ve 6.kür sonrası ortalama Alx@75 (Augmentasyon indeksi) değerleri



Grafik Antrasiklin kemoterapi öncesi, 1. ve 6.kür sonrası
SEVR(Subendokardial viabilite oranı) değerleri

5- TARTIŞMA

Bu çalışmada antrasiklin kemoterapisi alan hastalarda kemoterapi öncesi arteryel stifnes değerleri ile 1. ve 6. kür sonrası arteryel stifnes değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmamıza HDL tanısı alan ve aynı tedavi protokollerine sahip hasta grupları seçildi. Bu sayede homojen bir hasta grubu oluşturuldu. Arteryel stifnes PWV ve $AIx@75$ ile değerlendirildi. Tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür PWV değerlerinde artış eğilimi vardı ve bu artışın anlamlılık değeri $p=0.053$ idi. Ek olarak ikili analizlerde bazale göre hem 1.kür hem de 6.kür sonrası PWV değerlerinde anlamlı artış saptandı ($p=0.02$ ve $p=0.017$). Tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür $AIx@75$ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.4$). Tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür SEVR değerlerinde azalma eğilimi vardı ve bu azalmanın anlamlılık değeri $p=0.058$ idi. İkili analizlerde 6 kür SEVR değerlerinde tedavi öncesi bazale göre anlamlı azalma olduğu saptandı ($p=0.047$). Çalışmamız aplanasyon tonometri cihazı kullanılarak ölçülen aortik PWV değerlerinin, antrasiklin kemoterapisi alan hastalarda günümüzde uygulanan üç veya dört haftalık kür tedavileri sonrasında dalgalanmanın artış seyrinde olduğunu göstererek literatüre katkıda bulunmuştur. Bu etkinin antrasiklin kemoterapisinin ilk dozlarıyla karşılaşmada ortaya çıktığı ve tedavi sürecinin sonunda da devam ettiği saptanmıştır.

Günümüzde, malign lenfomalı birçok hasta uzun dönem hayatta kalmaktadır. Takip sırasında, tedaviye bağlı gelişebilen geç dönem KV olaylar önemli bir konu haline gelmiştir. Uzun dönem hayatta kalan bu hastalarda KV hastalıkların kümülatif insidansı 5 yılda % 12 ve 10 yılda % 22 olduğu bildirilmiştir (5). Bu hastalarda özellikle kronik kalp yetersizliği görülme riski genel popülasyona göre 5.4 kat artmıştır. HDL tanısı alan bu hastaların büyük çoğunluğu 300 ile 400 mg/m² kümülatif doksorubisin dozu bazlı kemoterapi almaktadırlar. Bu hastaların yaklaşık yarısında tam yanıt elde edilememektedir ve başka büyük bir yüzdesinde de relaps izlenmektedir ve sıklıkla kurtarma tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kurtarma tedavisi de KV olayları arttırmaktadır. Uzun dönem hayatta kalan bu hastalar kür olsalar bile KV olayların gelişimi açısından genel popülasyona göre risk altındadırlar. Bu durumun mekanizmalarından biri de artmış arteryel stifnes olabilir. Bu konu ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır.

MR yöntemi ile arteriyel stifnes ölçümleri kullanılarak yapılmış bir çalışmada, solid veya hematolojik malignensi tanısı almış antrasiklin kemoterapisi uygulanan 53 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmaya heterojen hasta grupları alınmıştır. Bu hastaların kemoterapi öncesi ve tedavi bitiminden 4 ay sonrasındaki aortik stifnes parametreleri değerlendirilmiştir. Bu hastalarda kontrol grubuna göre aortik stifnesi etkileyebilecek diyabet ve hipertansiyon gibi ek hastalıklar daha fazlaydı. Ek olarak bu hastalarda bazal aortik PWV değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştu. Bu çalışmada kemoterapi ile PWV değerlerinde anlamlı artış, aortik distensibilite ile de anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (116). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda arteriyel stifnes ölçümünde kullanılan metod, altın standart yöntem olan karotis-femoral PWV ölçümüdür. Arteriyel stifnesin MR ile ölçülmesi bölgesel aortik özellikler hakkında bilgi vermektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar aortik PWV yönünden literatürdeki bu çalışmayı destekler nitelikteydi. Ayrıca çalışmamız aortik PWV değerlerindeki anlamlı artışın antrasiklin kemoterapisinin ilk dozlarıyla karşılaşma ile birlikte erken zamanda ortaya çıktığını ve tedavi sürecinin sonunda da devam ettiği göstermiştir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamız, antrasiklin kemoterapisinin 1. ve 6. kür sonrasındaki zamansal süreçteki aortik PWV'nin değişimini ortaya koymuştur.

Kalp hızına göre düzeltilmiş $Alx@75$ 'in yansıyan dalgalar ve arteriyel stifnes için birleşik bir belirteç olduğu kabul edilmektedir. $Alx@75$ direnç arterlerinin tonusuna bağlı olan yansıyan dalganın büyüklüğüne ve zamanlamasına bağlıdır. Arteryle stifnese sebep olan birçok hastalıkta $Alx@75$ değerlerindeki değişimin PWV değişimlerle negatif korele olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir ancak bu değişim her zaman korelasyon göstermeyebilir. Alx kardiyak siklus süresine, nabız dalga hızına yani PWV'ye ve yansıyan dalganın amplitüdüne bağlıdır. Sağlıklı erkeklerde, vazoaktif ilaçların aortik Alx 'i PWV'den bağımsız değiştirebildiği gösterilmiştir(117). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür $Alx@75$ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.4$). Bilindiği üzere kalp hızındaki akut değişiklikler augmentasyon indeksinde değişime sebep olur. Wilkinson ve ark. kalp hızında her 10 atım / dk artış için Alx de % 5,6 lık doğrusal bir azalmanın olduğunu göstermişlerdir (118). Alx ile kalp hızı arasındaki bu ters ilişki artan kalp hızının ejeksiyon süresini azalmasına, yansıyan dalganın göreceli olarak kardiyak siklusa geç gelmesi ile açıklanabilir. Biz çalışmamızda Alx 'i kalp hızına göre düzeltilmiş $Alx@75$ parametresi

ile değerlendirdik. Llaurodó ve ark. tip 1 diyabet hastalarının kontrollere göre daha yüksek PWV değerlerine sahip olduğu, fakat $AIx@75$ açısından anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışma tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda $AIx@75$ 'in arteriyel stifnesi ölçmek için PWV yerine alternatif olarak kullanılmaması gerektiğini göstermiştir (119). Bu çalışmadaki AIx ve PWV ilişkisine benzer şekilde bizim çalışmamızda tedavi öncesi bazal ve 6.kür $AIx@75$ değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmazken, tedavi öncesi bazal ve 6.kür PWV değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır.

Çocukluk çağında malign hastalıklar için antrasiklin tedavisi almış uzun dönemde hayatta kalan 6-20 yaş arası 53 çocuk ve adolesan hastanın alındığı diğer bir çalışmada ise osilometrik aortik PWV ölçüm yöntemi (arteriograf) ile arteriyel stifnesin artmış olduğu ve vasküler endotelial fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (120). Bu çalışma artmış arteriyel stifnesin uzun dönem çocukluk kanserinden kurtulan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu göstermiştir. Bu durum ile ilişkili olarak antrasiklin tedavisinin etkisinin sadece kardiyotoksisite ile değil artmış arteriyel stifnes üzerinden etki edebileceğini düşündürmüştür. Osilometrik aortik PWV ölçüm yöntemi ile tonometrik aortik PWV ölçüm yöntemi arasında korelasyon olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (121). Ayrıca bu çalışmada, total antrasiklin dozu ile aortik PWV değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamız da benzer şekilde antrasiklin kemoterapisinin total kümülatif dozu ile kemoterapi öncesi bazal ve 6.kür sonrası PWV değerlerindeki artış arasında korelasyon saptanmamıştır.

Miyokardiyal iskemi riskini değerlendiren bir parametre olan SEVR'nin subendokardiyal kan akımı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Diastoldeki basınç yükünün sistoldeki basınç yüküne oranını yansıtan SEVR Buckberg indeksi olarak da bilinmektedir (122,123). Özellikle SEVR miyokardiyal oksijen ihtiyacını yansıtır ve düşük değerler ile miyokardiyal perfüzyonun daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (124). Normal koşullarda, SEVR %130 ve 200 arasında herhangi bir yerde olabilir. SEVR %100 altında saptanan değerler subendokardiyumun zayıf perfüzyonu yansıtmaktadır. SEVR'nin esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda koroner akım rezervinin bağımsız bir belirleyicisi iken (125) diyabetli hastalarda koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (126). Buna ek olarak, düşük SEVR oranlarının diyabetin ciddiyeti (127), zayıflamış renal fonksiyon (128), düşük fiziksel

kapasite(129) ve sigara içimi (130) ile ilişkili bulunmuştur. Artmış arteriyel stifnes santral aortada hemodinamik değişiklikleri olumsuz etkileyerek kardiyak önyükün artmasına ve diyastol sırasında daha düşük bir basınç oluşumu ile miyokard perfüzyon azalmasına sebep olabilir. Bizim çalışmamızda da subendokardiyal perfüzyonu değerlendiren SEVR'nin tedavi öncesi bazal ve 6.kür sonrası değerleri arasında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Bu sonuç antrasiklinlerin subendokardiyal perfüzyonunu azalatarak KV olaylara katkı yapabileceğini düşündürmüştür.

Arteriyel stifnes artışının; renal hastalık, inme, myokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları etkilediği gösterilmiştir (115). Aortik PWV nin KV olaylar için bağımsız prediktör olduğunu gösteren birçok klinik çalışma mevcuttur. Millasseau ve ark. 70 ila 79 yaş arası 3000 hasta içeren çalışmalarında aortik PWV'nin yaş, cinsiyet, SKB, ırk ve bilinen KV hastalıktan bağımsız olarak yeni KV olaylar için önemli bir prediktör olduğu gösterilmiştir (131). Laurent ve ark. 50 yaş üstü 2000 hipertansif hastayı içeren çalışmasında da aortik PWV değerlerinde 5 m/s üzerindeki artışların yaş, KV hastalık ve diyabetten bağımsız olarak KV mortalite ile ilişkili olduğu göstermişlerdir (13). Cruickshank ve ark. yapmış olduğu 400 diyabetik hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada ise aortik PWV değerlerinde 1 m/s üzerindeki artışların yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak KV mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (132). Birçok çalışmada gösterildiği gibi artmış aortik PWV, KV hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür.

Antrasiklin kemoterapisi ile indüklenen arteriyel stifnes artışının çeşitli mekanizmaları olabilir. Endotel disfonksiyonu bunlardan biri olabilir. Antrasiklinler özellikle damar endotelinde nitrik oksit (NO) sentez düzensizliğine sebep olarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (25-28). Antrasiklinler Ca^{+2} un hücre içindeki akut modülasyonunu etkiler. Düz kas kontraksiyon otheregölasyona katılan nitrik oksit gibi mediatörlerin, membran proteinlerinin ve enzimlerin sentezinde değişiklik yaparak vasküler tonusu bozar. Bu durum vazokonstriktör nöromediyatörlerin damar endotelinde baskın hale gelmesine ve tüm arteriyel sistemde vazokonstriksiyona neden olmaktadır (133). İkinci olarak antrasiklinler, serbest oksijen radikallerini arttırarak oksidatif strese sebep olur. Oksidatif stres vasküler matriks içinde yapısal değişikliklere neden olur ve vasküler düz kas tonusu üzerine endotel kontrolünü azaltır (134,135). Düz kas hücre tonusu hücre geriliminden, kalsiyum sinyalindeki değişimlerden, anjiyotensin II (73),

endotelin (74), oksidan stres (75) ve nitrik oksit gibi parakrin mediatorlerden etkilenir. Endotel disfonksiyonunda asetilkoline bozulmuş vazodilatasyon cevabı vardır. Bu bozulmuş cevap nitrik oksit, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktörler, konstriktör hormonlar ve oksijenazlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (76). Nitrik oksit yapımının azalması ile nitrik oksit sentaz inhibitörünün yapımındaki artış arterial stifnes ile ilişkilidir (77). Ayrıca diğer bir çalışmada endotelyal hasar markeri olan von Willebrand faktör düzeylerinin artışının arteryel stifnes ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (136). Ek olarak total antioksidan kapasite düzeylerindeki azalmanın arteryel stifnes ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (137). Antrasiklinler ayrıca inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu arttırarak endotelyal hasarlanmaya katkıda bulunabilirler (138,139). Yüksek sensitif C-reaktif protein, interlökin-6 ve matriks metalloproteinaz-9 gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun artışı aortik stifneste artışa neden olmaktadır (140). Antrasiklinlerin bu etkileri, tedavi öncesindeki PWV değerleri ile antrasiklinlerle ilk karşılaşmada ve tedavi sonrasındaki PWV değerlerinde artış eğilimine neden olabilir.

Antrasiklin kemoterapisinde total kümülatif dozdaki artışla kardiyotoksisite gelişme riski arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Total kümülatif doz 400 mg/m²' den daha az olduğunda kardiyotoksisite insidansı % 3 iken bu insidans 550 mg/m² civarında % 7, 700 mg/m² civarında ise % 18'e kadar yükselir (36). Çalışmamızda hastaların antrasiklin kemoterapisi öncesi ve sonrası EF değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.01). Bu yönüyle de literatürdeki daha önceki çalışmalara benzerlik göstermekteydi.

Günümüzde malign lenfoma hastaları artan kür oranları nedeniyle uzun yıllar hayatta kalmaktadır. Antrasiklin kemoterapisi alan bu hastalarda KV olayların tespitinde arteryel stifnes erken öngörücü olabilir. Arteryel stifnes ölçümleri ile doksorubisine bağlı gelişebilecek vasküler hasarlanmanın erken tespiti mümkün olabilir. Bu sayede ilaca bağlı gelişebilecek kardiyovasküler hasarlanmanın erken dönemde tespiti ile KV komplikasyonlar açısından yakın takip için kullanılabilceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmamızda aortik PWW ölçümünde altın standart yöntem olan sistemik arteryel stifnesi değerlendirebilen karotis-femoral PWV ölçümü kullanılmıştır. Bölgesel aortik

özellikleri değerlendirebilen MR gibi aortik stifnes ölçüm yöntemleri de çalışmamıza eklenebilirdi. Çalışmamıza solid veya hematolojik malignensi tanısı almış antrasiklin kemoterapisi uygulanan hastalar yerine tedavi protokolleri benzer olan homojen HDL hastalar dâhil edilmiştir ve bu durum hasta sayısının az olmasının bir nedenidir. Antrasiklin kemoterapisinin bitiminden 4 ay sonrası gibi süreçte arteriyel stifnes ölçümleri yapılmamıştır. Bu sebeple antrasiklinlere bağlı gelişen artmış aortik PWV değerlerinin daha uzun dönemdeki seyri değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada antrasiklin kemoterapi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür PWV değerlerinde artış eğilimi vardı ve bu artışın anlamlılık değeri $p=0.053$ idi. ikili analizlerde kemoterapi öncesi ve 1. ve 6.kür PWV değerleri arasında anlamlı bir artış saptandı. PWV deki bu artışın antrasiklin kemoterapisi uygulanımından sonraki ilk kürde ortaya çıktığını ve arteriyel stifnes artışının erken dönemde başladığını gösterdik. Antrasiklin kemoterapisine bağlı kardiyotoksiste ve vasküler fonksiyonların bozulmasının erken tespiti için aortik PWV ölçülmesinin uygun olabileceğini gösterdik.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER:

Bu çalışmada HDL hastalarında antrasiklin kemoterapi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür sonrası arteriyel stifnes değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür PWV değerlerinde artış eğilimi vardı ve bu artışın anlamlılık değeri $p=0.053$ idi
2. Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür sonrası $Alx@75$ değişiminin anlamlı olmadığı saptandı.
3. Tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür SEVR değerlerinde azalma eğilimi vardı ve bu azalmanın anlamlılık değeri $p=0.058$ idi.
4. Antrasiklin kemoterapisinden önce ve 6.kür sonrası ekokardiyografik parametreler içinde SV sistol sonu çapında artış ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmada saptandı.

7- ÖZET

ANTRASİKLİN KEMOTERAPİSİNİN ARTERİYAL STİFNES ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Hodgkin dışı lenfoma (HDL) tanısını alan hastalarda antrasiklin ile ilk karşılaşmada ve kemoterapi tedavisinin kürleri arasında arteriyel stifnesdeki değişikliklerin araştırılması.

Yöntem: Çalışmamıza, HDL tanısı alan ve antrasiklin kemoterapisi planlanan 10 hasta alındı. Hastaların kemoterapi öncesi bazalde, 1.kür ve 6.kür sonrası 24 saat içerisinde arteriyel stifnes parametreleri aplanasyon tonometri cihazı SpygmoCor (ArtCor, Sydney, Australia) ile ölçüldü. Arteriyel stifnes aortik nabız dalga velositesi (PWV) , augmentasyon indeksi (AIX@75) ve subendokardiyal viabilite oranı (SEVR) ile değerlendirildi. Tüm hastalara kemoterapi öncesi bazalde ve 6.kür sonrası 24 saat içerisinde ekokardiyografi yapıldı.

Bulgular: Antrasiklin kemoterapisinden önce ve 6.kür sonrası ekokardiyografik parametreler içinde SV sistol sonu çapında (SVSC) anlamlı artış (26.9 ± 3.3 ve 29 ± 2.5 , $p=0.01$) , sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (65.5 ± 4.8 ve 62.8 ± 3.9 , $p=0.01$) anlamlı azalma saptandı. Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür PWV değerlerinde artış eğilimi vardı ve bu artışın anlamlılık değeri $p=0.053$ idi. Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür sonrası AIX@75 değişiminin anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.76$). Tedavi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür SEVR değerlerinde azalma eğilimi vardı ve bu azalmanın anlamlılık değeri $p=0.058$ idi.

Sonuç: Antrasiklin kemoterapi öncesi bazal, 1.kür ve 6.kür sonrası PWV değerlerinde artış eğilimi vardı. HDL hastalarında antrasiklin kemoterapisi ile kür sağlanmasına rağmen gelişen kardiyovasküler olaylardan artmış PWV sorumlu olabilir. Bu nedenle daha çok hasta sayısının içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

8- SUMMARY

The Effect of Anthracycline Chemotherapy on Arterial Stiffness

Aim: Patients, who is diagnosed Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) disease and received anthracycline chemotherapy, investigate the changes in arterial stiffness between for the first match and after six anthracycline chemotherapy cycle

Methods: We included ten patients in our study who is diagnosed Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) disease and recieved anthracyclin chemothreaphy. Patients arterial stiffness parameters were measured by SpygmoCor applanation tonometer device (Artcore, Sydney, Australia) before chemotherapy at baseline, for the first match and after six cycle within 24 hours. Arterial stiffness parameters evaluated with aortic pulse wave velocity (PWV), augmentation index (Alx@75) and subendocardial viability ratio (SEVR). Echocardiography was performed all patients at baseline and after six cycle of chemotherapy.

Results: At the end of anthracycline chemotherapy left ventricular end systolic diameter (LVESD) (26.9 ± 3.3 ve 29 ± 2.5 , $p=0.01$) significantly increased and left ventricular ejection fraction (LVEF) (65.5 ± 4.8 ve 62.8 ± 3.9 , $p=0.01$) significantly decreased. At the baseline and after one and six cycle of anthracycline chemotherapy PWV values had trend toward of increasing and significance value was $p = 0.53$. Alx@75 values changing were not significant ($p=0.76$). At the baseline and after one and six cycle of anthracycline chemotherapy SEVR values had trend toward of increasing too and significance value is $p = 0.58$

Conclusion: It is found that at the baseline and after one and six cycle of anthracycline chemotherapy PWV values are slightly increasing. Even though there are curable treatment of non-hodgkin's lymphoma, increased PWV may be responsible for developing cardiovascular events. Therefore, releated about this issue wide studies with more patients are needed.

9- KAYNAKLAR

1. Holland J, Frei III E, Bast R, et al. Cancer medicine. Lea and Febiger, Philadelphia, London, 1993;2339-45.
2. Cottin Y, Ribuot C, Maupoil V, et al. : Early incidence of adriamycin treatment on cardiac parameters in the rat. Can J Physiol Pharmacol. 1994;72:140-5.
3. Chabner BA, Myers CE, Coleman N, Johns DG. The clinical pharmacology of antineoplastic agents (second of two parts). New Eng J Med. 1975;292:1159-68.
4. 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.
5. Elizabeth C. Moser, Evert M. Noordijk, Flora E. van Leeuwen, et al.: Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2006 107: 2912-2919
6. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, et al. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. Cancer Treat Rep 1978; 62(6): 865-72.
7. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, et al. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. Ann Intern Med 1978; 88(2): 168-75.
8. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. FASEB J 1997; 11: 931–36.
9. Murata T, Yamawaki H, Hori M, Sato K, Ozaki H, Karaki H. Chronic vascular toxicity of doxorubicin in an organ-cultured artery. British journal of pharmacology 2001;132 (7):1365–73.
10. Steven E. Lipshultz, Steven D. Colan : Cardiovascular Trials in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2004; 22(5): 769-773
11. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. Med Pediatr Oncol. 1995 ;24:352-61.
12. Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J . Adriamycin-induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem? Inter J Cardiol 2007; 117: 6–15
13. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al: A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension, 2001, 37:1236-1241.
14. Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. Mol Cell Biochem. 2000;207:77-85.
15. Küçükhüseyin C., Özünler Z. : Kanser kemoterapisi. Temel ve Klinik Farmakoloji.
16. Kayaalp SO, Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar, Kayaalp SO, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt I, IX. Baskı, Hacettepe-TAŞ, 2002:394-5.

17. Muller I, Niethammer D, Bruchelt G. Anthraccline-derived chemotherapeutics in apoptosis and free radical cytotoxicity. *J Mol Med.* 1998; 1(2):491-494
18. Aubel-Sadron G, Londos-Gagliardi D. Daunorubicin and doxorubicin, anthracycline antibiotics, a physicochemical and biological review. *Biochimie.*1984;66:333-52.
19. Lipshultz SE, Cohen H, Colan SD, Herman EH. The relevance of information generated by in vitro experimental models to clinical doxorubicin cardiotoxicity. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:1454-8.
20. Singal PK, Deally CMR, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: A concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:817-28.
21. Singal PK, Iliskovic N, Li T, et al. Adriamycin cardiomyopathy: Pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997;11:931-6.
22. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation* 2000;102:2105-10.
23. Murata T, Yamawaki H, Hori M, Ozaki H, Karaki H. Chronic vascular toxicity of doxorubicin in an organ-cultured artery. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1365-73.
24. Wolf MB, Baynes JW. The anti-cancer drug, doxorubicin, causes oxidant stress-induced endothelial dysfunction. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 267-71.
25. Vasquez-Vivar J, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Pritchard KA Jr, Kalyanaraman B. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry* 1997; 36: 11293-7.
26. Duquaine D, Hirsch GA, Chakrabarti A, Han Z, Kehrer C, Brook R, et al. Rapid-onset endothelial dysfunction with adriamycin: evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Vasc Med* 2003; 8: 101-7.
27. Kalivendi WSV, Kotamraju S, Zhaao H, Joseph J, Kalyanaraman B. Doxorubicin-induced Apoptosis Is Associated with Increased Transcription of Endothelial Nitric-oxide Synthase. *J Biol Chem* 2001; 276: 47266-77.
28. Livingston RB, RL Stephens, JD Bonnet, PN Grozea, and DE Lehane. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. Southwest Oncology Group study. *The American journal of medicine* 1984; 77: 415–7.
29. Carr BI, A Zajko, K Bron, P Orons, J Sammon, and R Baron. Phase II study of Spherex (degradable starch microspheres) injected into the hepatic artery in conjunction with doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma: interim analysis. *Seminars in surgical oncology* 1997; 24: S6- 97–S6-99.
30. Takahisa M. , Hideyuki Y. , Ryo Y., et al: Chronic effect of doxorubicin on vascular endothelium assessed by organ culture study. *Life Sciences* 2001; 69: 2685–2695
31. Noda T, T Watanabe, A Kohda, S Hosokawa, and T Suzuki. Chronic effects of a novel synthetic anthracycline derivative (SM-5887) on normal heart and doxorubicin-induced cardiomyopathy in beagle dogs. *Investigational new drugs* 1998; 16: 121–8.

32. Fronczak A, J Drzewoski, and P Polakowski. Comparative studies of doxorubicin and 49-epidoxorubicin effects on cardiovascular system in rabbits. *Polish Journal of Pharmacology & Pharmacy* 1989; 41: 597–609.
33. Kanmura Y, Raeymaekers L, Casteels R. Effects of doxorubicin and ruthenium red on intracellular Ca^{+2} stores in skinned rabbit mesenteric smooth-muscle fibres. *Cell Calcium* 1989;10 (6):433–9.
34. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339:900-5.
35. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-17.
36. Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.
37. Cortes EP, Lutman G, Wanka J, Wang JJ, Pickren J, Wallace J, et al. Adriamycin (NSC-123127) cardiotoxicity: a clinicopathologic correlation. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 6:215-25.
38. Pratt CB, Ransom JL, Evans WE. Age-related adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1381-5.
39. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996;7:687-93.
40. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983; 51:1167-74.
41. Steinherz L, Yalahom J. Cardiac toxicity. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practise of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001,p.815-89
42. Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.
43. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60:1213-8.
44. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:955-61.
45. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA* 1978; 240:1603-6.
46. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
47. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.

48. Leandro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, Airhart C, Greenberg M, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol* 1994;74:1152-6.
49. LaMonte CS, Yeh SD, Straus DJ. Long-term follow-up of cardiac function in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal irradiation and combination chemotherapy including doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:439-44.
50. Robert C. Hendel, Daniel S. Berman, et al. CARDIAC RADIONUCLIDE IMAGING WRITING GROUP, ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Nuclear Medicine: Endorsed by the American College of Emergency Physicians Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear 2009;119: e561-587
51. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, 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.
52. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography) Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95:1686-744.
53. Schmitt K, Tulzer G, Merl M et al. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. *Eur J Pediatr* 1995;154:201_4.
54. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986;55:274_82.
55. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-83.
56. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997;96:2641–8.
57. Piver MS, Marchetti DL, Parthasarathy KL, Bakshi S, Reese P. Doxorubicin hydrochloride (Adriamycin) cardiotoxicity evaluated by sequential radionuclide angiocardiology. *Cancer* 1985; 56:76-80.
58. Ritchie JL, Singer JW, Thorning D, Sorensen SG, Hamilton GW. Anthracycline cardiotoxicity: clinical and pathologic outcomes assessed by radionuclide ejection fraction. *Cancer* 1980; 46:1109-16.

59. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000; 343:1445–53.
60. James C. Lightfoot, Ralph B. D'Agostino Jr, Craig A Hamilton, et al.: A Novel Approach to Early Detection of Doxorubicin Cardiotoxicity using Gadolinium Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in an Experimental Model. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(5): 550–558.
61. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983; 51:1167-74.
62. Meinardi MT, Van der Graaf WT, Van Veldhuisen DJ, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1999;25:237-47.
63. Billingham MEBM. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Symp* 1984;3:71_6.
64. Pegelow CH, Popper RW, de Wit SA, King OY, Wilbur JR:. Endomyocardial biopsy to monitor anthracycline therapy in children. *J Clin Oncol* 1984;2:443_6.
65. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
66. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96:133-9.
67. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 2002;20:1677-82.
68. Berrak SG, Ewer MS, Jaffe N, Pearson P, Ried H, Zietz HA, et al. Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuous-infusion schedules. *Oncol Rep* 2001;8:611-4.
69. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Biachine JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin containin teraphy. *J Clin Oncol*. 1997;15:1333-40
70. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;01:710–717.
71. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. 2002;95:67- 74.
72. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*.2003;107:490–497.

73. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension*. 1986;8:553–559.
74. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411–415.
75. Gurtner GH, Burke-Wolin T. Interactions of oxidant stress and vascular reactivity. *Am J Physiol*. 1991;260:L207–L211.
76. D'Alessio P. Aging and the endothelium. *Exp Gerontol*. 2004;39: 165–171.
77. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99:1141–1146.
78. Susan J. Zieman, Vojtech Melenovsky, David A. Kass : Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:932-943
79. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998.
80. Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al: Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 4:405-417,1970.
81. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27:2588–2605,2006.
82. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003;2:S19–S23.
83. Fischer GM, Llaurodo JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* 966;19:394–399.
84. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600
85. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G: Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*, 45:592–596,2005.
86. Dzeko, Mirela; Peters, Christian D.; Kjaergaard, Krista D.; Jensen, Jens D.; Jespersen, Bente : Aortic pulse wave velocity results depend on which carotid artery is used for the measurements. *Journal of Hypertension*, 31(1):117–122
87. Nürnberger J, Michalski R, Türk TR, Opazo Saez A, Witzke O, Kribben A: Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position? *Hypertens Res*. 2011 Feb;34(2):202
88. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26: 485–490.
89. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000; 35: 637–642.

90. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445–452.
91. London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 2: 10–19.
92. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeelew, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during betaadrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004; 22: 511–517.
93. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27: 168–175.
94. Chen C-H, Nevo E, Fetcs B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95: 1827–1836.
95. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38: 932–937.
96. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38: 1461–1466.
97. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens* 2004;22: 1633–1634.
98. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15: 24–30.
99. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension* 2001;38: 949–952.
100. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1753–1760.
101. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al: Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*, 1989;80: 1652-1659.
102. Stephanie S. DeLoach and Raymond R. Townsend : Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 184–192.
103. Yu-Lu L., Helena T., Dimitra K., et al.: Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clinical Science* (1998) 95, 669-679
104. Smith JC, Page MD, John R, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3515–19.

105. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998.
106. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP: The arterial pulse. Lea & Febiger, London, 1992
107. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ: The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 525:263–270,2000.
108. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI: Towers B, Paglia D, et al: Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation Research*, 30:67-81,1972.
109. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998 170–222, 284–315, 347–95, 450–476.
110. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33: 1111–7.
111. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005; 23:1211–6.
112. Gary F. Mitchell, Shih-Jen Hwang, Ramachandran S. Vasan, et al : Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505-511.
113. Gadrin JM, McClellandR, Kitzman D, et al. M-mode echocardiographic predictors of six-to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87: 1051-1057
114. Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects .70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046–50
115. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596.
116. Narumol C., Ralph A. , Craig H.et al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010, 28, p166-172
117. R. P. Kelly, S. C. Millasseau, J. M. Ritter, P. J. Chowienczyk :Vasoactive Drugs Influence Aortic Augmentation Index Independently of Pulse-Wave Velocity in Healthy Men. 2001; 37: 1429-1433
118. .Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15:24–30.
119. Llauradó G, Simó R, Villaplana M, Berlanga E, Vendrell J, González-Clemente JM. Can augmentation index substitute aortic pulse wave velocity in the assessment of central arterial stiffness in type 1 diabetes? *Acta Diabetol*. 2012 ;49 (1):253-7

120. Jenei Z, Bárdi E, Magyar MT, Horváth A, Paragh G, Kiss C. Anthracycline Causes Impaired Vascular Endothelial Function and Aortic Stiffness in Long Term Survivors of Childhood Cancer. *Pathology & Oncology Research* 2012: 1532-2807
121. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008; 10 :2001-7.
122. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res*. 1972;30:67–81.
123. Buckberg GD, Kattus AA Jr. Factors determining the distribution and adequacy of left ventricular myocardial blood flow. *Adv Exp Med Biol*. 1973;39:95–113.
124. Ferro G, Duilio C, Spinelli L, Liucci GA, Mazza F, Indolfi C: Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stressinduced myocardial ischemia. *Circulation* 1995, 92:342-347.
125. Tsiachris D, Tsioufis C, Syrseloudis D, Roussos D, Tatsis I, Dimitriadis K, Toutouzas K, Tsiamis E, Stefanadis C: Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. *J Hum Hypertens* 2012, 26:64-70
126. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ: Pulse wave analysis and prevalent cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2010, 213:469-474.
127. Secrest AM, Marshall SL, Miller RG, Prince CT, Orchard TJ: Pulse wave analysis and cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Technol Ther* 2011, 13:1264-1268.
128. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ: Augmentation pressure and subendocardial viability ratio are associated with microalbuminuria and with poor renal function in type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2010, 7:216-224.
129. Turzyniecka M, Wild SH, Krentz AJ, Chipperfield AJ, Clough GF, Byrne CD: Diastolic function is strongly and independently associated with cardiorespiratory fitness in central obesity. *J Appl Physiol* 2010, 108:1568-1574.
130. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ: Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010, 33:652-657.
131. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, Chowienczyk PJ: Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000; 36 :952– 956
132. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085– 2090
133. Wakabayashi I, Groschner K. Vascular actions of anthracycline antibiotics. *Curr Med Chem*. 2003 ;10(5):427-36.

134. Floyd JD, Nguyen DE, Lobins RL, et al: Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685-7696
135. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al: Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-3131
136. Gedikli O, Kırıs A , Yılmaz H, et al: The Relationship Between Endothelial Damage and Aortic Augmentation Index. *Clin. And Expr. Hypertension* 2010;32: 29-34
137. Gedikli O, Ozturk S, Yılmaz H, et al : Low total antioxidative capacity levels are associated with augmentation index but not pulse-wave velocity. *Heart Vessels*. 2009; 24(5):366-70
138. Dri'mal J, Zu'rova'-Nedelcevo'va' J, Knezl V, et al: Cardiovascular toxicity of first line chemotherapy agents: Doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 176-179
139. Wenzel DG, Cosma GN: A model system for measuring comparative toxicities of cardiotoxic drugs for cultured rat heart myocytes, endothelial cells and fibroblasts: II. Doxorubicin, 5-fluorouracil and cyclophosphamide. *Toxicology* 1984;33:117-128
140. Charalambos V, Ioanna D, Konstantinos A, et al: Acute Systemic Inflammation Increases Arterial Stiffness and Decreases Wave Reflections in Healthy Individuals. *Circulation*. 2005;112:2193-2200