

TC
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DOZ STEROİD TEDAVİSİNİN AKUT
KARDİYAK ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emrah AKSAKAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ziya ŞİMŞEK

ERZURUM – 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ: 05.01.2017 tarih ve 42190979-302.14.05 –E.1700004493 sayılı belge.

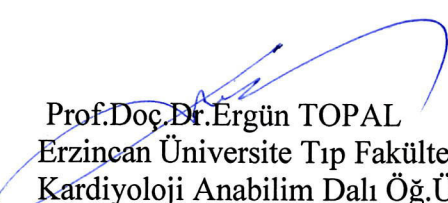
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.Emrah AKSAKAL'ın “**Yüksek Doz Steroid Tedavisinin Akut Kardiyak Etkilerinin Değerlendirilmesi**” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **19.01.2017** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçeninin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir

Bilgilerinize arz ederiz.


Prof.Dr. Fuat GÜNDOĞDU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

19.01.2017
Jüri Başkanı


Prof.Doç.Dr.Ergün TOPAL
Erzincan Üniversite Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

19.01.2017
Jüri Üyesi


Doç.Dr.Ziya ŞİMŞEK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

19.01.2017
Jüri Üyesi

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 17.10.2016 tarih ve 1600240857 sayılı yazısı ile “ Yüksek Doz Steroid Tedavisinin Akut Kardiyak Etkilerinin Değerlendirilmesi ” konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Emrah AKSAKAL tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşülmüş ve 08.12.2016 tarih ve 7 sayılı oturumunun 23 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'na 26.10.2016 tarih ve 7 sayılı oturumunun 70 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR.....	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Çeşitli kortikosteroidlerin antienflamatuar ve sodyum-su tutma etkileri, süreleri ve eşdeğer dozları.....	7
Tablo 2: Glukokortikoidlerin antienflamatuar ve immün yanıtta etkileri.....	11
Tablo 3: Glukokortikoidlerin kullanıldığı endokrin olmayan hastalıklar.....	13
Tablo 4: Yüksek doz steroid tedavisinin kullanım alanları.....	15
Tablo 5: Çalışma hastalarının demografik bilgileri.....	31
Tablo 6: Grupların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal, tansiyon ve elektrokardiyografik özellikleri.....	32
Tablo 7: Grupların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik özellikleri.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kortikosteroidlerin biyosentezi.....	4
Şekil 2: Glukokortikoidlerin hedef hücrede etki mekanizması.....	5
Şekil 3: Non-genomik mekanizmalar.....	6
Şekil 4: EKG dalgaları ve intervalleri.....	18
Şekil 5: Apikal dört boşluk görüntüleme.....	20
Şekil 6: Parasternal uzun eksen görüntülemeye M-Mode yöntemi ile sol ventrikül çap ve EF ölçümü.....	21
Şekil 7: Doppler ekokardiyografi sırasındaki elde edilen dalgalar ve diyastolik fonksiyon ilişkisi.....	23
Şekil 8: Doku doppler görüntüleme sırasında ki kaydedilen dalgalar.....	25
Şekil 9: İki farklı hastada strain görüntüleme ve ölçümü.....	27
Şekil 10: Grupların tedavi öncesi ve sonrası beyaz küre düzeyindeki değişim grafiği.....	31
Şekil 11: Grupların tedavi öncesi ve sonrası platelet düzeyindeki değişim grafiği.....	32
Şekil 12: Grupların tedavi öncesi ve sonrası EF değerlerindeki değişim grafiği.....	33
Şekil 13: Grupların tedavi öncesi ve sonrası E dalga hız değerlerindeki değişim grafiği.....	33
Şekil 14: Grupların tedavi öncesi ve sonrası A dalga hız değerlerindeki değişim grafiği.....	34
Şekil 15: Grupların tedavi öncesi ve sonrası LVGS değerlerindeki değişim grafiği.....	34
Şekil 16: Grupların tedavi öncesi ve sonrası RVS değerlerindeki değişim grafiği.....	35

KISALTMALAR DİZİNİ

SV	: Sol ventrikül
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
IVS	: İnterventriküler septum
AD	: Arka duvar
EKG	: Elektrokardiyogram
FK	: Fraksiyonel kısalma
PW	: Pulse Wave
CW	: Continous Wave
DZ	: Deselerasyon zamanı
İVKZ	: İzovolemik kontraksiyon zamanı
İVRZ	: İzovolemik relaksasyon zamanı
MPI	: Miyokardiyal performans indeksi
DE	: Doppler ekokardiyografi
DDE	: Doku Doppler ekokardiyografi
RDD	: Renkli Doku Doppler
PDDD	: Pulse Dalga Doku Doppler
LVGS	: Sol Ventriküler Global Strain
RVS	: Sağ Ventriküler Strain
TAPSE	: Triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diastolik Kan Basıncı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen başta tez danışmanım Doç. Dr. Ziya ŞİMŞEK' e ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Fuat GÜNDOĞDU, Prof. Dr. Hüseyin ŞENOC AK, Prof. Dr. Şule KARAKELLE OĞLU, Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, , Doç. Dr. Enbiya AKSAKAL, Doç. Dr. Ednan BAYRAM, Doç. Dr. İbrahim Halil TANBOĞA, Doç. Dr. Muhammet Hakan TAŞ, Yrd. Doç. Dr. Selim TOPÇU ve Yrd. Doç. Dr. Yavuzer KOZA' ya;

Hastaların belirlenmesi ve toplanması aşamasında bana yardım eden, Araş. Gör. Dr. Zeynep ALKAN ve Araş. Gör. Dr. Hasan KARAMAN başta olmak üzere tüm Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Nöroloji ve Göz Hastalıkları doktorlarına;

Tansiyon ölçümü ve EKG çekimi konusunda bana yardımcı olan, ricalarımı geri çevirmeyen, yoğun bakım sorumlu hemşiresi Neşe ERDEM başta olmak üzere tüm yoğun bakım çalışanlarına;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve diğer çalışanlara;

Beni özveri ve sabırla yetiştiren, her türlü maddi-manevi imkanı sunan, bana hayatımın her döneminde destek olan, üzerimde sonsuz emekleri olan ve hayatımın bugününü onlara borçlu olduğum sevgili annem, Nihal AKSAKAL, babam Fahrettin AKSAKAL ve abim Yrd. Doç. Dr. Erdem AKSAKAL'a ve sevgisini, varlığını hep yanımda hissettiğim ve ayrıca bu yoğunlukta bana göstermiş olduğu anlayıştan dolayı sevgili eşim Dr. Sedef DİKEÇ AKSAKAL'a;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Emrah AKSAKAL

ÖZET

Giriş: Yüksek doz steroid tedavisi farklı hastalık gruplarında etkin olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu tedaviye sekonder gelişen kardiyak yan etkiler birçok olgu sunumunda bildirilmiştir, ancak bildiğimiz kadarıyla, erişkinlerde kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi üzerine çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada tedavi sonrası yüksek doz steroidin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdık.

Metot: Bu çalışma Eylül 2016 – Aralık 2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Nöroloji ve Göz Hastalıkları bölümlerine başvuran ve ilgili klinik tarafından yüksek doz steroid tedavisi alması gerektiğine karar verilen 30 hasta üzerinde yapılmıştır. Tüm hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere, kanları alınmış, tansiyonları ölçülmüş ve hastalara Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi çekilmiştir. 65 yaş üzeri hastalar, segmenter duvar hareket bozukluğu bulunan hastalar ve atrial fibrilasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında “Paired T testi” ve uygun durumda “Wilcoxon testi” kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “X2” testi kullanıldı. Bütün p değerleri “iki yönlü” olup $p < 0,05$ önemlilik düzeyi olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya tedavisinde yüksek doz steroid verilmesi planlanan 30 hasta alındı. Konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmezken strain ekokardiyografi tekniğinde sol ventrikül global strain ve sol ventrikül strain rate E dalgasında anlamlı artış izlendi. Tedavi sonrası grupta kalp hızında anlamlı düşüş izlendi ($p < 0,001$). Ölçülen QTc değerlerinde anlamlı kısalma izlendi ($p < 0,001$). Hastaların beyaz küre ve platelet sayılarında anlamlı artış saptandı ($p < 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda, ekokardiyografik incelemede; konvansiyonel metotlarla anlamlı ilişki saptanmamış olmasına rağmen sol ventrikül global strain ve strain rate E dalgasında artış izlendi. Strain ekokardiyografi metodunun diğer tekniklere göre daha erken ve hassas veri sağladığı görülmektedir. Yüksek doz steroid tedavisinin akut dönemde kalbin sistolik ve sistolik fonksiyonlarını artırdığını bunun da artmış volüm yüküne yanıt olarak kontraktilite artışına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yüksek doz steroid, kardiyak etkiler, ekokardiyografi

ABSTRACT

Introduction: High dose steroid treatment is a method that is used effectively in different disease groups. Cardiac side effects developed in this treatment secondary, are reported in many case reports, but to our knowledge, there are no studies on the effects on cardiac function in adults. In this study, we investigated the effect of high dose steroid on cardiac function after treatment

Method: This study was carried out on 30 patients who applied to Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Neurology and Ophthalmology of Atatürk University between September 2016 and December 2016 and decided to take high dose steroid treatment by related clinic. Before and after treatment, blood sample was collected from all patients, blood pressure was measured, and electrocardiography and echocardiography were performed. Patients over 65 years of age, patients with segmental wall motion abnormality and patients with atrial fibrillation were excluded from the study. "Paired T test" was used to compare continuous variables and "Wilcoxon test" when appropriate. The "X²" test was used to compare categorical variables. All p values are "bidirectional" and $p < 0.05$ significance level.

Results: Thirty patients scheduled to receive high dose steroids were included in the study. No significant change was observed in conventional echocardiography parameters, but strain echocardiography showed a significant increase in left ventricular global strain and left ventricular strain rate E wave. There was a significant decrease in heart rate in the post-treatment group ($p < 0.001$). Significant shortening was observed in the measured QTc values ($p < 0.001$). Significant increase was found in white blood cell and platelet counts of patients ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, echocardiographic examination; an increase in left ventricular global strain and strain rate E wave was observed, although no significant correlation was detected with conventional methods. Strain echocardiography method provides faster and more accurate data than other techniques. We think that high dose steroid treatment increases the systolic and diastolic functions of the heart in the acute phase, which is due to increased contractility in response to increased volumetric load.

Key words: high dose steroid, cardiac effects, echocardiography

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kortikosteroidlerin etki mekanizmaları geniş olup, birçok farklı hastalık gruplarının tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler oral, parenteral, topikal ve inhalasyon yoluyla kullanımlarına ek olarak suprafarmakolojik dozlarda intravenöz olarak da uygulanmaktadırlar. "Pulse" tedavi veya yüksek doz intravenöz steroid tedavisi olarak adlandırılan bu tedavi şekli 50 yıldır kullanılmakta olup günümüzde farklı hastalık gruplarının tedavisinde etkin bir rol almıştır. Uygulama yöntemi ve doz tedaviyi uygulayanlara göre değişmektedir. Ancak bu tedavi sonrasında önemli yan etkiler oluşmaktadır. Gastrointestinal sistem yan etkileri ve tedavi sonrası gelişen ikincil enfeksiyonlar en sık bilinen ve gözlenen yan etkilerdir.

Kortikosteroidlerin, kardiyovasküler sistem üzerine ciddi yan etkileri görülmektedir (1-12). Kortikosteroid kullanımı ile iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (11). Kortikosteroid kullanımına ikincil gelişen hipertansiyonun mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber sıvı retansiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir, ancak steroidlere bağlı hipertansiyon tuz kısıtlamasına direnç göstermektedir (12). Ancak bu duruma rağmen, özellikle erişkin popülasyonda, bu konuda az sayıda olgu sunumları dışında klinik çalışmaların azlığı ve deneysel çalışmaların yetersizliği dikkati çekmektedir. Daha önceki çalışmalarda, metilprednizolon tedavisi sonrası, kalp kasında hücre zarından kalsiyum akımının değişmesi ve miyokarda kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklere bağlı kardiyovasküler yan etkilerin gelişebileceğini öne sürülmüştür (11). Yüksek doz metilprednizolonun aritmojenik etki mekanizması konusunda da bazı hipotezler öne sürülmüştür. Steroidin yüksek dozlar halinde verilmesiyle serum potasyum (K) iyonunda değişikliklere neden olduğu, idrar K ve sodyum (Na) ekskresyonunu değiştirdiği ve bu değişikliklerin miyokardiyal hücre membranlarında iyon konsantrasyon değişikliklerine neden olabileceği düşünülmektedir (12). Çoğu vakada, aritmilerin gelişmesiyle metilprednizolon uygulanması arasında ilişki tespit edilmiştir. Gelişen aritmilerin daha çok yüksek doz metilprednizolon tedavi sonrası 24-48 saat içerisinde geliştiği bildirilmektedir. Steroid kullanımı sırasında aritmi oluşma mekanizması anlaşılamamakla birlikte hücresel membrandan akut K^+ çıkışı, geç potansiyellerin oluşumu, derin periferik vazodilatasyon ve anafilaktoid reaksiyon gibi hipotetik mekanizmalar öne sürülmüştür. Yüksek doz steroid tedavisine sekonder aritmiler hakkında olgu sunumları bulunmasına rağmen, kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi hakkında araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, tedavilerinde yüksek doz intravenöz steroid kullanılacak hastalarda, yüksek doz steroid tedavisinin kardiyovasküler sisteme olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Akut kardiyak etkilerin değerlendirilmesi amacıyla biyokimyasal, klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametreler değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

Steroid, birbiriyle kaynaşmış dört halkadan oluşmuş karbon iskeletli bir lipittir. Farklı steroidler bu halkalara bağlı olan fonksiyonel gruplar bakımından birbirlerinden ayrılırlar. Bitkiler, hayvanlar ve mantarlarda yüzlerce çeşit steroid tanımlanmıştır. Steroidlerin canlılarda en önemli işlevi hormon olarak görev yapmasıdır. Steroid hormonlar, hormon reseptör proteinlerine bağlanarak fizyolojik etkilerini gösterirler. Bu reseptörlere bağlanınca gen transkripsiyonu ve hücre fonksiyonunda değişimlere neden olurlar.

En önemli steroidler kolesterol, steroid hormonlar, onların öncülleri ve onların metabolitleridir. Kandaki steroid taşıyıcı proteinlere bağlanırlar.

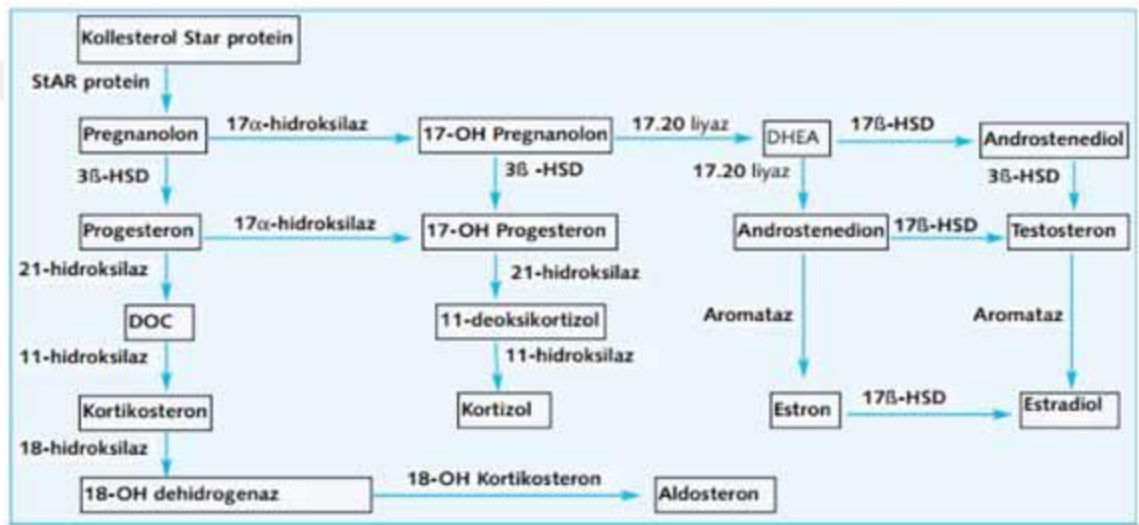
Yaygın bazı sterol grupları aşağıda listelenmiştir:

1. Anabolik steroidler: Androjen reseptörleri ile etkileşip kas ve kemik sentezini artıran bir steroid sınıfıdır. Doğal ve suni steroidler vardır. Sporcular tarafından performans artırmak için kullanılan steroidler bunlardır.
2. Kortikosteroidler: glukokortikoid ve mineralokortikoidler
 - Glukokortikoidler: Metabolizma ve bağışıklık sisteminin çeşitli yönlerini düzenlerler. Birçok farklı hastalık grubunda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. İnsanda hidrokortizon (kortizol) temel glukokortikoiddir.
 - Mineralokortikoidler: Kan hacmini ve basıncını düzenlemeye ve böbreklerden elektrolit atılımını düzenlerler. İnsanda aldosteron temel mineralokortikoiddir.
3. Seks steroidleri: Cinsiyet farklılıklarını ve üremeye destek sağlayan cinsiyet hormonlarının alt grubudur. Androjenler, östrojenler ve progestagenler bulunur.
4. Fitosteroller: Bitkilerde bulunan steroidlerdir (13).

Kortizol salgılanması esas olarak, hipofiz ön lobundan salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından kontrol edilir. Aldosteron salgılanmasının kontrolünde ACTH'nin katkısı ikinci planda kalır, bunun yanında anjiotensin, kan potasyum düzeyi ve vazopresin gibi fizyolojik stimulan etkenler ve natriüretik peptitler, dopamin ve somatostatin gibi inhibitör etkenler rol oynayabilirler (14).

Steroid sentezi:

Kortizol ile adrenal androjenler, adrenal korteksin zona fasciculata ve reticularis tabakasında; aldosteron ve kortikosteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomeruloza tabakasında sentezlenirler. Steroidlerin sentezinde üç temel aşama vardır; ilk iki aşama, her endokrin organda aynıdır, son aşama ise endokrin beze özgüdür. İlk aşama asetattan kolesterol sentezi, ikincisinde steroidin oluşumundaki öncül moleküller, son aşamada da steroidin son şeklini alması için gerekli küçük değişimler yer alır. Şekil 1’ de kortikosteroidlerin biyosentezi görülmektedir (15-17).

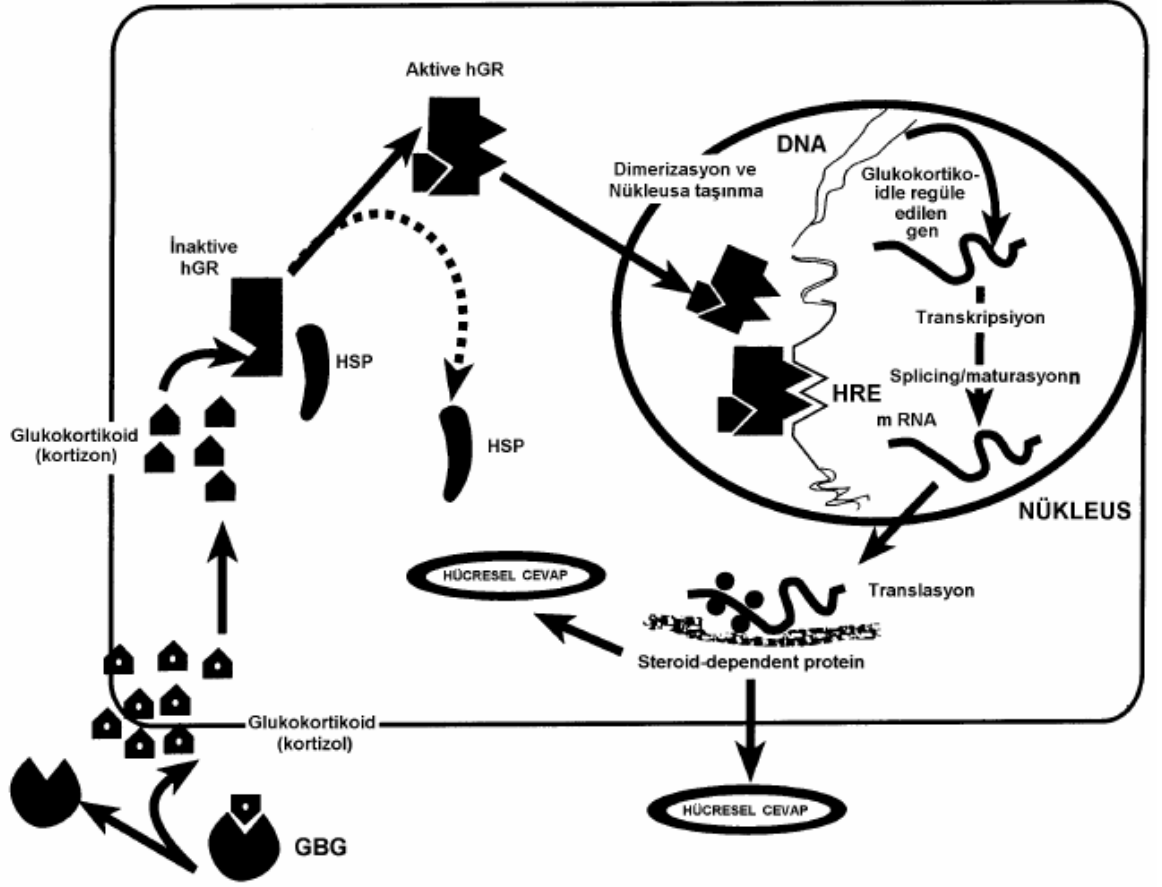


Şekil 1: Kortikosteroidlerin biyosentezi (15)

Etki mekanizması:

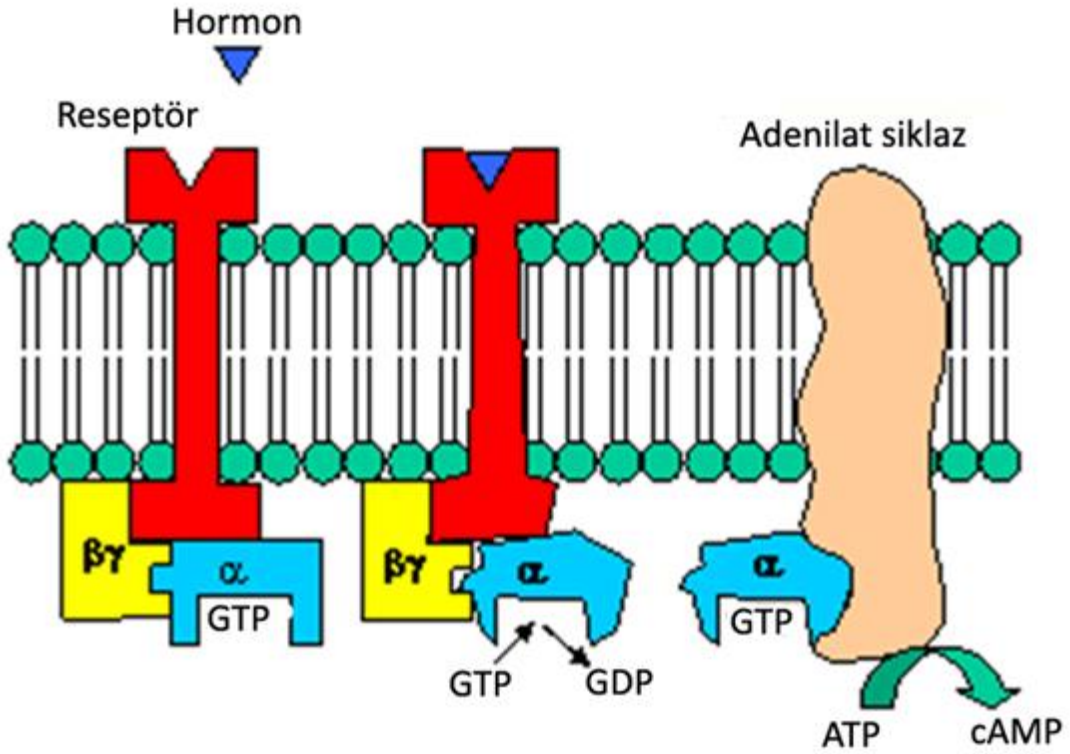
Steroid ve steroller hidrofobik oldukları için kandan hücre zarına ve hedef hücrelerin sitoplazmasına serbestçe geçebilirler. Sitoplazmada bazı steroid enzimler tarafından kimyasal değişime uğrayabilirler (indirgenme, hidroksilasyon veya aromatisasyon gibi). Sitoplazma içinde steroid kendine özgül bir reseptöre, büyük bir metaloproteine bağlanır. Steroidin bağlanması üzerine bu steroid reseptör türü dimerleşir, böylece iki alt birimi birleşerek hücre çekirdeğine girebilen, DNA’ ya bağlanabilen bir birim oluştururlar. Çekirdeğe girdikten sonra steroid-reseptör kompleksi kendine has bir DNA dizinine bağlanır ve hedef genlerin okunmasını (transkripsiyon) sağlar.

hGR : insan glukokortikoid reseptörü
HSP : heat shock protein
HRE : hormona cevaplı eleman
GBG : glukokortikoid bağlayan globulin



Şekil 2: Glukokortikoidlerin hedef hücrede etki mekanizması: Kortizolün hücresel etki yapabilmesi için hücre içine diffüzyonla girdikten sonra kortizona dönüşmesi gerekir. Bu dönüşümden sonra inaktif haldeki reseptöre bağlanarak reseptörü aktif hale getirir. Aktif hormon – reseptör kompleksi nükleusa geçerek DNA’nın hormona yanıtı elemanına bağlanır. Bu bağlanmanın olabilmesi için reseptörün dimer yapması gerekir. Bundan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef genden mRNA, ardından da istenilen protein sentezlenir (18).

Kortikosteroidlerin sadece genomik yolla etki ettikleri kabul edilirken, çalışılarda genomik etkiyle açıklanamayan bulguları gözlenmesi etki mekanizmalarının tekrar incelenmesine neden olmuştur. Kortikosteroidlerin saniyeler ve dakikalar içinde oluşan etkileri nongenomik etki mekanizmalarını akla getirmiştir. Bu etkilerin oluşumunda membran reseptörleri önemli role sahiptir. Hücre membranındaki iyon kanalı üzerine bağlanarak ve membran reseptörleri aracılığıyla etki oluşturmaktadır. Nongenomik etki oluşmasında membran reseptörler dışında hücre içi ikincil habercilerin de rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14, 19, 20).



Şekil 3: Non-genomik mekanizmalar: Genellikle hormonların hücre membranındaki reseptörlere bağlanmasıyla gerçekleşir. Daha sonra bu reseptörler diğer hücresel yolları aktive ederek saniyeler veya dakikalar içinde hızlı değişmelere neden olur (19)

Kortikosteroidlerin Farmakokinetik Özellikleri:

Sentetik kortikosteroidler ağızdan alındıklarında gastrointestinal sistemden tam olarak emilirler. İntravenöz uygulamadan sonra ise hızlı bir şekilde yüksek konsantrasyonlara erişirler. Lokal uygulamada da sistemik emilim görülebilir.

Ağızdan alındıktan 2-8 saat sonra maksimum kan düzeylerine ulaşırlar. Plazma yarılanma ömrü genelde 90-180 dakika arasındadır. Doğal gün içi ritmi taklit edebilme amacıyla ağız yolundan genellikle günde iki defa alınırlar. Sentetik kortikosteroidler de doğal kortikosteroidler gibi karaciğerde metabolize edilirler. Karaciğer hastalıklarında yarılanma ömürleri belirgin olarak uzar. Metabolitler ise böbrekten atılır. Kortikosteroidler plazmada büyük ölçüde (%95) transkortine bağlanırlar. Transkortinin kortikosteroidlere afinitesi fazla ancak plazmadaki miktarı ve bağlama kapasitesi düşüktür. Yüksek doz ilaç uygulamasında transkortin doyurulur ve ilacın serbest fraksiyonu artar. Ayrıca ilaca göre değişmekle beraber albümine de bağlanırlar. Bu nedenle plazma albümin düzeyi düşük olanlar kortikosteroid ilaçlara daha duyarlıdır.

Fizyolojik Etkileri:

Kortikosteroidlerin etkileri oldukça geniş bir alanı kapsamaktadır. Etki gösterdiği alanlar arasında karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması, böbrek ve sıvı-elektrolit dengesi, kardiyovasküler sistem, immün sistem, kas-iskelet sistemi, endokrin sistem, sinir sistemi sayılabilir.

Kortikosteroidler sodyum-su tutma potansiyeli ve antiinflamatuvar etkilerine göre gruplara ayrılmıştır (Tablo 1)

Tablo 1: Çeşitli kortikosteroidlerin antienflamatuar ve sodyum-su tutma etkileri, süreleri ve eşdeğer dozları

	Antienflamatuar etki	Sodyum-su tutma gücü	Etki süresi	Eşdeğer doz (mg)
Kortizol	1	1	Kısa	20
Kortizon	0,8	0,8	Kısa	25
Fludrokortizon	10	125	Kısa	*
Prednizon	4	0,8	Orta	5
Prednizolon	4	0,8	Orta	5
6 α -metilprednizolon	5	0,5	Orta	4
Triamsinolon	5	0	Orta	4
Betametazon	25	0	Uzun	0,75
Deksametazon	25	0	Uzun	0,75

*: Glukokortikoid olarak kullanılmamaktadır

Karbonhidrat Metabolizması:

Glukokortikoidlerin etkileri sebebiyle kalp ve beyin gibi glukoza bağımlı dokular açlıktan korunurlar. İnsüline zıt etki oluştururlar. Glukoneogenez enzimlerini aktive ederler. Hücre içine glukoz girişini azaltarak kan şekerini yükseltirler. Karaciğer ve çizgili kaslarda glikojen sentezlenmesini ve depolanmasını artırır (14, 21).

Protein Metabolizması:

Glukokortikoidler hepatositlerde protein sentezini artırırken, kas hücrelerine amino asit girişini baskılayarak kas hücrelerinde protein sentezini baskırlar. Kas dokusu

ve bağ dokusunda belirgin olmak üzere protein yıkımını artırırılar. Dokulardan karaciğere aminoasit transferinin artması, glukozu dönüşüm ve glikojen yapımı artarken diğer yandan üre ve amonyak oluşumu ve idrarda azot kaybı artar sonuç olarak azot dengesi negatifleşir (16, 22).

Lipid Metabolizması:

Glukokortikoidler adipositlerde lipolizi ve serbest yağ asitlerini artırır. Ancak aşırı salgılanma veya ilaç olarak yüksek doz verilmeleri halinde insülin düzeyini artırmaları ve iştahı artırmaları nedeniyle lipojenik etki de yaparlar. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucu yağın vücutta dağılımı değişir ve Cushing sendromu ve benzeri durumlarda olduğu gibi yağ ensede ve supraklavikular bölgede birikir (Buffalo hörgücü). Cilt altı yağ dokusu artar, yağ gövdede birikir ancak ekstremitelerde cilt altı yağ dokusunu ve kasları eritirler (16, 22).

Gastrointestinal Sistem:

Gastrointestinal yan etkiler genellikle glukokortikoid tedaviyi alırken meydana gelmektedir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, dispepsi yaygın gözlenen şikâyetlerdir. Bu şikâyetlerin yanında gastrit, ülser ve gastrointestinal kanama ve perforasyon, pankreatit, ülseratif özefajit, gibi istenmeyen olayları artırırılar (23-25).

Glukokortikoidlerin, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlarla (NSAID) birlikte kullanımının, gastrointestinal sistem yan etkilerinde artışa yol açtığı yapılan meta-analizler sonucu gösterilmiştir (26).

Santral Sinir Sistemi:

Glukokortikoidler, doz ve tedavi süresine bağlı olarak psikiyatrik ve bilişsel durumda çeşitli semptomlara neden olabilir. Çoğu hastada bu semptomlar hafif ve geri dönüşlüdür. Hipomani, mani, depresyon, psikoz, deliryum, konfüzyon, oryantasyon kaybı, hafıza problemleri, duygu durumunda değişiklikler görülebilir. Özellikle kortizolün günlük salınım modelini bozan bölünmüş dozlar halinde verilmesi halinde, glukokortikoidler uyku bozukluklarına neden olabilir. Glukokortikoidlerin yaygın bir yan etkisi olarak hastalarda akatizi görülebilir. Tedaviden sonra nöropsikiyatrik problem olma

riski, benzer öyküsü olan hastalarda daha fazladır. Yaşlı hastalarda santral sinir sistemi yan etkileri ortaya çıkma riski daha yüksek saptanmıştır (27, 28).

Böbrek ve Sıvı-Elektrolit Dengesi:

Kortikosteroidler; mineralokortikoid ve glukokortikoid olarak ikiye ayrılır. Sıvı ve elektrolit dengesini sağlamada özellikle mineralokortikoidler önemli rol oynamaktadır. Glukokortikoidler de toplayıcı kanal hücrelerinde aldosteron reseptörlerini aktive ederek bu dengede rol alırlar. Aldosteron reseptörleri aracılığıyla, sodyum ve su absorbe edilir, potasyum ve hidrojen atılır. Glukokortikoidler ayrıca böbreklerden kalsiyum ve ürik asit atılımını da artırır. Bu etkilerine bağlı olarak sıvı retansiyonu, ödem ve hipokalemik alkalozu yol açabilirler. Glomerül filtrasyon hızını artırır ve permisif etki ile tübül fonksiyonları üzerinde etkili olurlar (16)

Genitoüriner Sistem:

Glukokortikoidlerin yüksek doz kullanımı kadınlarda menstrüel düzensizliklere yol açabilir ve hem kadın hem erkekte fertilitiyi azaltabilir. Bunun nasıl olduğu kesin olarak anlaşılamamış olup, seks hormonlarının üretiminin baskılanmasının rolü olduğu düşünülmektedir (29, 30).

Gebelik:

Gebelikte glukokortikoid kullanımı, bebekte yarı damak riskini artırabilir ancak kesin risk oldukça düşüktür. Glukokortikoid kullanımının fetal adrenal yetmezliğe yol açabileceğine dair kesin kanıt bulunmamaktadır.

Kas- İskelet Sistemi:

Yüksek dozda ve uzun süreli glukokortikoid tedavisi, protein metabolizması üzerindeki etkilerinden dolayı çizgili kaslarda erimeye neden olur. Tipik olarak alt ve üst ekstremitelerde proksimal motor güçsüzlüğe neden olur (16, 31).

Yüksek doz glukokortikoid, vücutta D vitamini antagonisti gibi etki göstererek kalsiyum ve kemik metabolizmasını olumsuz etkiler. Glukokortikoidler, kalsiyumun

bağırsaktan emilimini azaltıp böbrekten atılımını artırır ve bunların sonucunda paratiroid hormon salınımında artış meydana gelir. Böbreklerde fosfatın geri emiliminin azalmasına sekonder fosfatüri ve hipofosfatemiyeye neden olurlar. Kemiklerde protein matriks sentezini inhibe ederler, osteoblastik aktiviteyi azaltırlar, osteoklastik aktiviteyi artırır. Bunların sonucunda kemik oluşumunda azalma ve osteopeniyeye yol açarlar. İlerlemesi halinde osteoporoz, travmatik olmayan kırıklar ve osteonekroz meydana gelebilir (16, 31, 32, 33).

Göz:

Glukokortikoid kullanan hastalarda katarkt ve glokom riski artmıştır ve bu risk doz bağımlıdır. Egzoftalmus, göz kapağında ve oküler kaslarda şişme, santral seröz koryoretinopati nadir olarak görülebilir (34, 35).

Deri ve Yumuşak Dokular:

Glukokortikoidler bağ dokusunda kollajen kaybını artırıp, fibroblastların çoğalmasını inhibe ederler. Bu nedenle ciltte incelme, stria oluşumu ve yara iyileşmesinde gecikme gibi yan etkiler sık görülür. Steroid aknesi ve hipertrikoz diğer yan etkileri arasında gösterilebilir. Glukokortikoid kullanan hastalarda, melanom olmayan deri kanserlerinde de artış izlenmektedir (36, 37).

Hematopoetik Sistem:

Glukokortikoidler eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombosit üretimini artırırken; eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını azaltırlar. Bu etki üretimin azaltılmasına ikincil olmayıp, kandan dokulara geçişin değişmesine bağlıdır (22, 31).

Antienflamatuar ve İmmün Etki:

Glukokortikoidler, akut ve kronik enflamasyonu inhibe ederler. Enflamasyonun makroskopik bulgularını (şişme, ödem, kızarıklık, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon bozukluğu) azaltırlar. Enflamasyonun erken histolojik belirtilerini (kapiller dilatasyon, fibrin çöküntüleri, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin migrasyonu ve fagositik etkilerinin

artması) ve geç belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapiller proliferasyon, kollajen birikimi ve nedbeleşme) baskırlar.

Glukokortikoidler yüksek dozlı arda, sitokinlerin üretimlerini bozarak veya etkilerini inhibe ederek immün sistemi baskırlar. İmmünsüpresif etki sitokin salgılanmasının inhibisyonuna ve monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinin aktivasyonuna dayanır.

Glukokortikoidler, esas olarak T lenfositlerin rol oynadığı hücresele immün yanıtı baskırlar ve kanda dolaşan T lenfositlerin sayısını azaltırlar. Bu etkileri nedeniyle otoimmün hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonu yapılanlarda organ reddini önlemek için yüksek dozda kullanılırlar (22, 31). Enflamatuar ve immün yanıt etkileri tablo 2’ de özetlenmiştir.

Tablo 2: Glukokortikoidlerin antienflamatuar ve immün yanıtı etkileri

Hücre tipi	Faktör	Etki
Makrofaj ve monosit	- Araşidonik asit ve türevleri (prostoglandin ve lökotrienler) - Sitokinler: İnterlökin (IL)-1, IL-6 ve Tümör nekrotizan faktör (TNF)-α - Akut faz reaktanları	- Fosfolipaz A2 yi inhibe eder. - Yapım ve salınımları önlenir. - İnhibe edilir.
Endotel hücreleri	- Endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 - Hücre içi adezyon molekülü-1 - Akut faz reaktanları - Araşidonik asit ve türevleri	- İnhibe edilir. - Makrofaj ve monositlerdeki gibi - Makrofaj ve monositlerdeki gibi - Makrofaj ve monositlerdeki gibi
Bazofiller	- Sitokinler - Histamin - Lökotrien C4	IgE ye bağlı salınım engellenir.
Fibroblastlar	Araşidonik asit ve türevleri	Makrofaj ve monositlerdeki gibi, aynı zamanda DNA sentezi ve proliferasyonundaki büyüme faktörlerini inhibe ederler.
Lenfositler	Sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, interferon gama)	Makrofaj ve monositlerdeki gibi

Kullanım Alanları:

Glukokortikoidler üç alanda kullanılır:

- Adrenal fonksiyon bozukluklarında yerine koyma:** Glukokortikoidler adrenal bezlerin bulunmadığı, görevini yapamadığı, fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda kullanılır:

- Akut ve kronik adrenal yetmezlik
- Sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik
- Konjenital adrenal hiperplazi sendromları
- Cushing sendromunun cerrahi tedavisine bağı komplikasyonların önlenmesinde

2. **Endokrin hastalıklarda tanı koyma amaçlı:** Steroidlerin hipotalamus ve hipofizi baskılayarak ACTH salgısını inhibe etmeleri, bu ilaçların tanı koyma amaçlı kullanılmasına olanak verir. Deksametazon süpresyon testi ile Cushing sendromu etiyolojisi araştırılır. Hipofizer adenom, sürrenal adenom ve diğer patolojilerin ayırıcı tanısında kullanılır.

3. **Endokrin olmayan hastalıklarda:** Mineralokortikoid etkisi çok az olan formlar tercih edilir. Antienflamatuar, antialerjik, immünsüpresif ve hematopoetik sistem üzerine etkileri nedeniyle kullanılır. Geniş kullanım alanları tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3: Glukokortikoidlerin kullanıldığı endokrin olmayan hastalıklar

Artritler Romatoid artrit Psöriyatrik artritler Gut artrit Bursit ve tenosinovit Ankilozan spondilit	Cilt hastalıkları Ekzema Seboreik dermatit Temas dermatiti İntertrigo Liken planus Eritema multiforme Alopesia areata Pemfigus Eksfoliyatif dermatit
Alerjik hastalıklar Astım Ürtiker ve anjiyödem Atopik dermatit Alerjik rinit Alerjik konjonktivit	Hematolojik ve onkolojik İmmün trombositopenik purpura Lenfoma Lösemi Aplastik anemi Otoimmün hemolitik anemi
Kollojen doku hastalıkları ve vaskülitler Sistemik lupus eritematozus Poliarteritis nodoza Polimiyozit Dermatomyozit Miks kolojen doku hastalıkları Henoch schönlein purpurası	İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Crohn hastalığı Ülseratif kolit
Böbrek hastalıkları Nefrotik sendrom Sistemik hastalıklara bağlı gelişen glomerülopatiler	SSS hastalıklar Kafa içi basınç artımı Beyin ödemi Tüberküloz menenjit
Kardiyak nedenler Akut romatizmal ateş Kardiyomiyopati	Diğer Sarkoidoz, Hiperkalsemi Bell paralizi Şok Otoimmün hepatit Transplantasyon

Kortikosteroidlerin İntravenöz Şekilde Yüksek Doz Uygulanması

“Pulse tedavi” veya yüksek doz steroid tedavisi olarak adlandırılan bu uygulama; normal dozlardaki glukokortikoid tedavi yerine, çok yüksek dozlarda parenteral tedavi

uygulanmasıdır. 0,5-2 gram veya 15-50 mg/kg dozları uygulanabilir hatta 100 mg/kg dozlarının uygulandığı çalışmalar bildirilmiştir (38, 39). Bu tedavi ilk kez 1969 yılında Kountz ve arkadaşları tarafından, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda rejeksiyonlarını önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. Genellikle günde bir defa parenteral yoldan uygulanır ve üç gün arka arkaya verilmesi tercih edilir ancak klinisyenin tercihin ve hastanın kliniğine göre bölünmüş dozlar ve daha uzun süre uygulanabilir. Hastalığın seyrine göre uygulama 4-6 hafta aryla tekrarlanabilir.

Kullanılan steroid dozu arttıkça, etkilerinin de artması beklenir ancak steroid reseptörleri normal dozlarda doyumluğa ulaşabilmektedir. Bu yüzden suprafarmakolojik dozlarda steroidlerin hangi mekanizma ile etkili oldukları bilinmemektedir. Steroid reseptörleri dışında başka mekanizmalar olduğu ileri sürülmektedir (40, 41).

Yüksek doz steroid tedavisinde farklı glukokortikoidler kullanılabilir ancak genellikle mineralokortikoid etkisi ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılama özelliği en az, antienflamatuar ve immünsüpresif etkisi yüksek, eliminasyonu hızlı ve yarı ömrü kısa olan formlar kullanılır. Bu nedenlerden dolayı yüksek doz steroid tedavisinde metilprednizolon tercih edilmektedir.

Örnek olarak; başlangıçta 1-2 gram metilprednizolon uygulanmasından sonra günde 1 gram metilprednizolon 150-250 ml glukoz solüsyonu içinde 20-60 dakika intravenöz infüzyonla 1-5 gün verilebilir. Başka bir uygulama şekli, üç gün süreyle 6 saatte bir 250 mg metilprednizolon verilmesidir. Dozların bölünmüş halde verilmesi ve kaç gün verileceği, hastanın kliniği, genel durumu, komorbid hastalıklar göz önüne alınarak klinisyen tarafından belirlenir.

Yüksek doz steroid tedavisi birçok hastalık grubunda kullanılmakta olup, kullanım alanları Tablo 4' te belirtilmiştir.

Tablo 4: Yüksek doz steroid tedavisinin kullanım alanları

Kas iskelet sistemi Romatoid artrit Juvenil romatoid artrit Psoriatik artrit	Kollojen doku hastalıkları Sistemik lupus eritematosuz Dermatomyozit Sistemik seklerozis Kawasaki hastalığı Henoch schönlein purpurası Ankilozan spondilit
Dermatolojik hastalıklar Pemfigus vulgaris Pyoderma gangrenosum Eksfoliyatif dermatitis Bülloz dermatitis herpatiformis Psöriazis Alopesi totalis	Renal hastalıklar Steroid dirençli nefrotik sendrom Hızlı ilerleyen glomerülonefrit Lupus nefriti Fokal sklerozan glomerüloskleroz Akut allograft rejeksiyonu
Göz hastalıkları Optik nörit Travmatik optik nöropati	Hematolojik hastalıkları Otoimmün hemolitik anemi İdiyopatik trombositopenik purpura Aplastik anemi
Nörolojik hastalıklar Akut diseminat ensefalomyelit Multipl skleroz Myastenia Gravis	Neoplastik hastalıkları Akut lösemi Non hodgkin lenfoma
Pulmoner hastalıklar Akut respiratuar distres sendromu	Gastrointestinal sistem Şiddetli ülseratif kolitis Akut hepatik rejeksiyon

Kontrendikasyonlar:

Steroide karşı bilinen hipersensitivite varlığı, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, sistemik enfeksiyonlar ve fungal sepsis durumlarında yüksek doz steroid kullanılması kontrendikedir.

Yüksek doz steroid tedavisine ikincil görülen kardiyovasküler yan etkiler:

Kortizol düzeyinin arttığı durumlarda hipertansiyon gelişebilir. Ancak yine de glukokortikoidlere bağlı hipertansiyon mekanizması net olarak belirlenememiştir. Hipertansiyon ile glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörleri ilişkisi kanıtlanamamıştır ve aldosteron seviyesi yüksek olan hipertansiyon aksine glukokortikoidlere ikincil hipertansiyon tuz kısıtlamasına yanıt vermemektedir (21).

Meydana gelen hipertansiyona ikincil inme, serebral kanama ve hipertansif ensefalopati oluşabilir. Lipit metabolizmasındaki etkileri nedeniyle oluşan hiperlipidemi ve hipertansiyon nedeniyle ateroskleroz oluşmasını artırabilir (42,43).

Glukokortikoidler damar düz kası ve miyokardın adrenerjik uyarıya cevabını ve damarların vazokonstriktör hormonlara duyarlılığını artırır. Miyokardın beta reseptör uyarılması ile oluşan aritmik etkilerine duyarlılığını artırır (11).

Yapılan araştırmalarda sağlıklı bireylerde tek doz 30 mg/kg iv metilprednizolon uygulanması sonrası kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Bu yükselmenin ilk 24 saatte geliştiği ve sonrasında normale döndüğü izlenmiştir (43). Diğer bir çalışmada yüksek doz steroid tedavisi verilen beş romatoid artritli hastada infüzyonu takiben 48-96. saatlerde EKG’ de PR mesafesinde kısalma, bradikardi tespit edilmiştir (44). Yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda aritmi sıklığı %1-80 olarak bildirilmiştir (2, 3, 45). Yetişkinlerde bu ritm bozuklukları sinüzal bradikardi, atrial flutter/fibrilasyon ve ventriküler taşikardi (2, 7, 46) olarak bildirilmiş olup, pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (10, 11, 47).

Renal transplantasyon sonrası 30 mg/kg verilen iki olguda EKG de bradikardi, QRS kompleksinde genişleme, bir olguda AV tam blok gözlenmesi ve bir olguda da idioventriküler ritmin görülmesi kardiyovasküler yan etkiler açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir (12). Daha sonraları iv metilprednizolon uygulanmasından otuz saniye sonra gibi kısa dönemde ve bazı vakalarda da on gün sonra gibi uzun dönemde ani ölümlerin gözlenmesi yüksek doz steroid tedavisinin güvenilirliği konusunda şüphelere neden olmuştur (4, 5, 12). Yüksek doz steroid tedavisinin akut kardiyovasküler komplikasyonları bu tedavinin en ciddi yan etkileridir. Asistoli, bradikardi, supraventriküler ve ventriküler taşikardi, kalp yetersizliği, akciğer ödemi, miyokard enfarktüsü ve ani ölüm gibi hayatı tehdit edebilecek sonuçlar görülebilmektedir. Tekrarlayan anjina atakları, çarpıntı ve periferik ödem gibi yan etkiler de saptanmaktadır.

Yüksek doz steroid kullanımı ile ilişkili aritmilerin nedeni tam olarak aydınlatılamamış olup yapılan hayvan çalışmalarında, yüksek doz steroidin hem miyokard hücreleri üzerine direkt etkisi olabileceği hem de kalbin katekolaminlere duyarlılığını artırması olası nedenler olarak düşünülmektedir (48). Hücrel membran akut potasyum çıkışı, geç potansiyellerin oluşumu, periferik vazodilatasyon ve anafilaktik reaksiyon gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (3, 10, 12, 49). Yüksek doz steroid uygulanması sonrası, su ve sodyum dengesindeki değişikliklerin plazma hacim artışına

neden olduğu, bunun sonucunda baroreseptörlerin aktive olarak refleks bradikardi oluşabileceği düşünülmüştür (50).

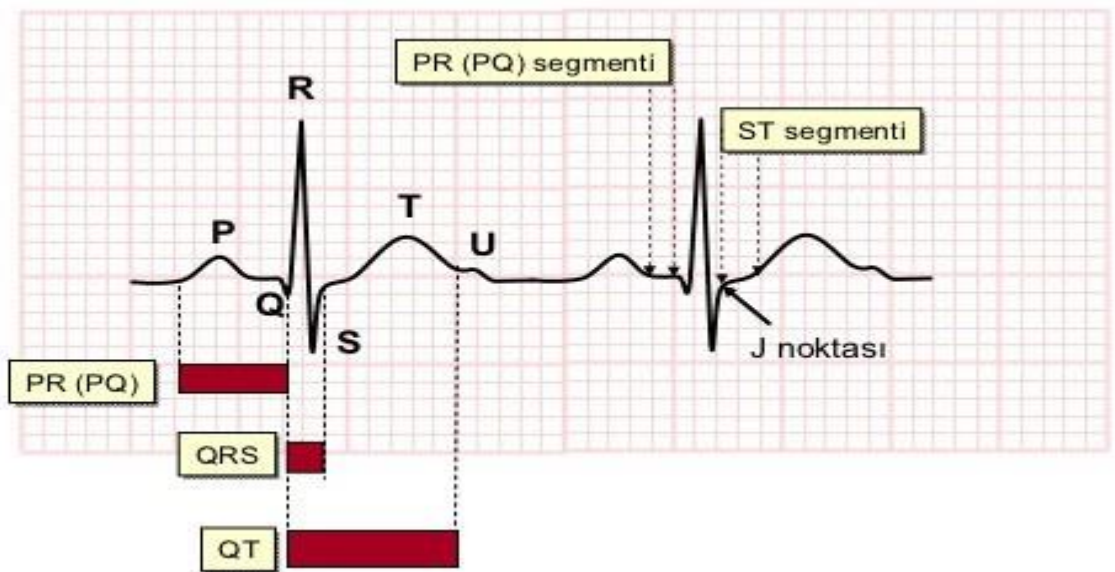
Yüksek doz steroid tedavisinden sonra önemli kardiyovasküler yan etkilerin görüldüğü olgularda daha sonraki tedavi planı ile ilgili net bilgi bulunmamaktadır. Gün aşırı uygulama veya dozun azaltılması ile yan etkilerin azalabileceği düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar ise ciddi yan etkilerin görüldüğü vakalarda başka tedavi olanaklarının değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir.

Elektrokardiyografi:

Elektrokardiyografi (EKG); kalp kasının ve kalbin sinirsel ileti sisteminin çalışmasını incelemek üzere kalpte meydana gelen elektriksel faaliyetin kaydedilmesi işlemidir. Bu kayıt ile elde edilen grafiğe Elektrokardiyogram (EKG), kullanılan alete de Elektrokardiyograf denir. Bir akım yükselteci (amplifikatör) tarafından yükseltilecek gerilimler genellikle ısıya duyarlı kâğıt üzerine kaydedilir.

İlk EKG kaydını 1895 yılında Hollanda' lı fizyolog Willem Einthoven yapmıştır. Ayrıca EKG dalgaları olan P, Q, R, S, T dalgalarının tanımlamalarını da yapmıştır.

EKG'de görülen ilk dalga atriyumların sistolunu temsil eder ve P dalgası olarak izlenir. Bir sonraki kaydedilen dalgalar grubu QRS kompleksidir. Bu kompleks sağ ve sol ventriküllerin eş zamanlı kasılmasını gösterir. T dalgası ise kardiyak siklustaki ventrikül gevşemesini temsil eden dalgadır.



Şekil 4: EKG dalgaları ve intervalleri (51)

PR aralığı: P dalgasının başlangıcından R dalgasının başlangıcına kadar geçen süredir. Bu süre sinoatriyal noddan çıkan uyarıların ventriküllere ulaşması için geçen süredir.

QRS kompleksi: Q dalgasının başlangıcından S dalgasının sonuna kadar geçen süredir. Ventrikül depolarizasyonunu gösterir.

QT aralığı: Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan süreyi gösterir. Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonunu içerir.

QTc(Corrected QT - Düzeltilmiş QT): QT aralığı kalp hızına bağlı olarak değişim gösterdiğinden düzeltilmiş QT aralığı (QTc) kullanılır. Düzeltme için farklı formüller vardır ancak klinik pratikte Bazett formülü kullanılır. Normal süresi erkeklerde 350 - 440 milisaniye, kadınlarda ise 350 - 460 milisaniyedir.

Kalp Hızı Hesaplanması: Kalp, sempatik ve parasempatik sistem tarafından uyarılır. Parasempatik uyarıyla kalp hızı azalırken, sempatik uyarı kalp hızını artırır. İstirahat halinde kalbin otonomik sistemi parasempatik sistem tarafından düzenlenir. Normal kalp hızı 60 – 100 atım/dakikadır.

Kalp hızı hesaplanırken; ritm düzenli ise $1500/\text{iki R dalgası arası küçük kare}$ veya $300/\text{iki R dalgası arası büyük kare}$ formülü kullanılır.

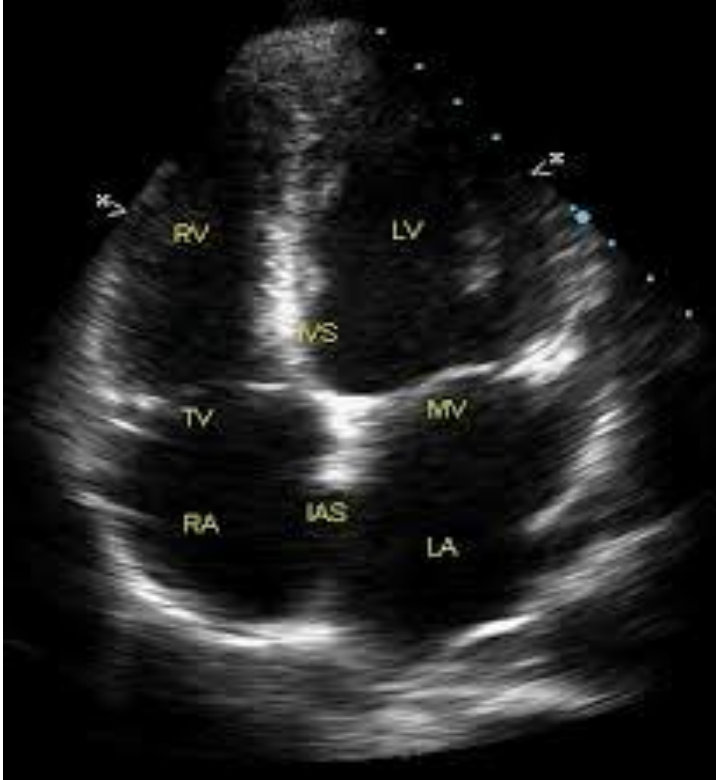
Ritm düzensiz ise ortalama kalp hızından bahsedilebilir. Bu durumda 6 saniyelik kayıt içerisinde QRS kompleksleri sayılır ve 10 ile çarpılır.

Ekokardiyografi:

Ekokardiyografi (EKO), kalbin yapı ve fonksiyonları görüntülemek için özelleşmiş bir ultrason aletidir. 1954 yılında İsveç'ten Edler ve Hertz ultrason ile kardiyak yapılara ve özellikle mitral kapağa ait ilk kayıtları gerçekleştirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Joyner ve Reid 1960'ların başında kalp muayenesinde ultrason yöntemini ilk defa klinikte uygulamışlardır. İki boyutlu inceleme 1970'lerin ortalarında, Doppler ekokardiyografi ise 1970'lerin sonlarında kullanıma girmiştir.

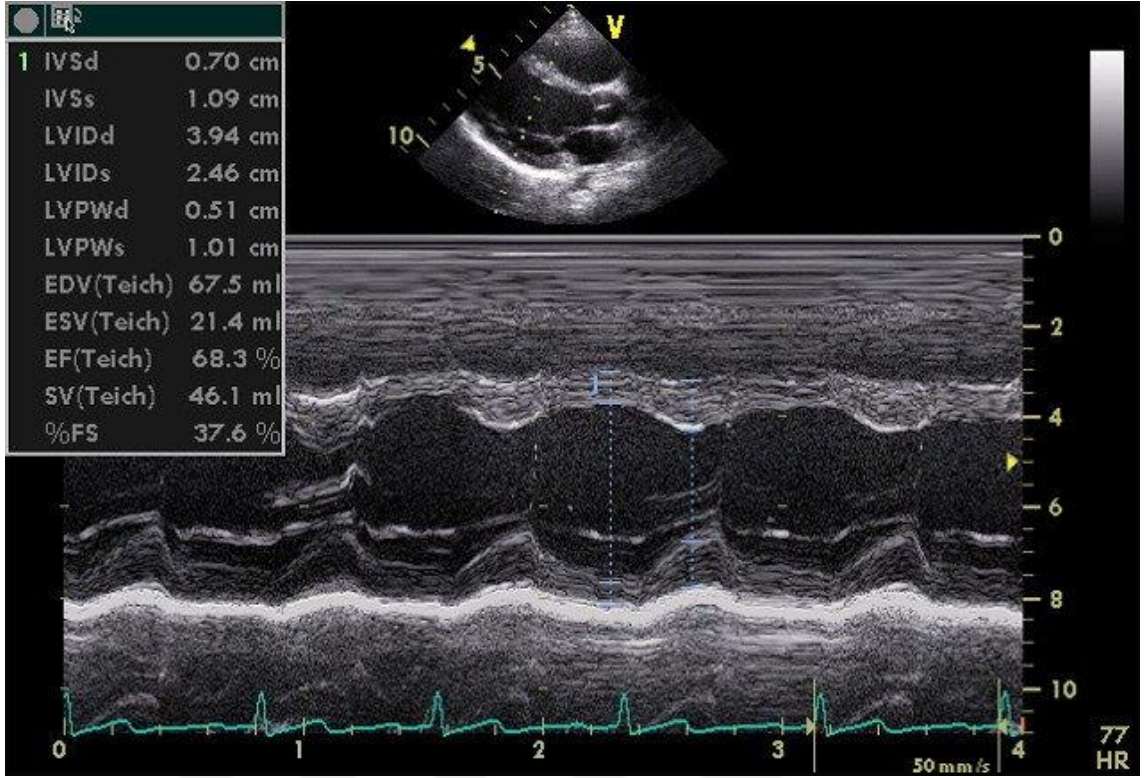
İki Boyutlu ve M-Mod Ekokardiyografi:

Gerçek zamanlı iki boyutlu ekokardiyografi kalbin morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmesi için temeldir. İki boyutlu görüntüler Doppler ve renkli akım görüntülemeleri için gerekli görüntüleri sağlar ve M-mod ile kardiyak ölçümler, alan hesaplamaları, hacim ölçümleri yapılabilir (Şekil 5).



Şekil 5: Apikal dört boşluk görüntüleme

M-mod ölçümleri ile sistolik ve diyastolik sol ventrikül fonksiyon incelemeleri yaygın olarak kullanılmaktadır. M-mod ekokardiyografi ile kalp boşlukları ve damar çapları, ventriküler septum ve serbest duvarların kalınlıkları ölçülebilir, sol ventrikül sistolik fonksiyonu hesaplanabilir, kalp kapaklarının ve interventriküler septumun hareketi değerlendirilebilir, perikardiyal sıvı olup olmadığı saptanabilir, triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirme (TAPSE) miktarı hesaplanabilir (şekil 6) (52, 53).



Şekil 6: Parasternal uzun eksen görüntülemeye M-Mode yöntemi ile sol ventrikül çap ve EF ölçümü

Ejeksiyon Fraksiyonu (EF):

Global sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametrelerden biridir. Sol ventrikül EF, diyastol sonu hacminin ne kadarının periferiye atıldığını ölçmektedir. Normal ortalama EF değeri % 66 (% 56-78)' dir (52). Koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları, sistemik hipertansiyon, miyokarditler, kardiyomiyopatiler, hipotiroidi, nöromüsküler hastalıklar, böbrek yetmezliği ve romatolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda sol ventrikül EF düşük bulunabilir (54). EF ölçümü görsel olarak belirlenebildiği gibi, farklı yöntemler kullanılarak da EF hesaplanabilir.

•EF (Simpson) = (SV Diastolik Volüm) - (SV Sistolik Volüm) / (SV Diastolik Volüm)

•EF (Teichholz) = (SV Diastolik Çap) - (SV Sistolik Çap) / (SV Diastolik Çap)

Fraksiyonel Kısalma:

Fraksiyonel kısalma (FK), her bir sol ventrikül kontraksiyonunda sol ventrikül çaplarının değişim yüzdesidir.

Fraksiyonel kısalma = $(SVDSC - SVSSC) / (SVDSC) \times 100$ formülü ile hesaplanabilir. Bunun için sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarının bilinmesi gereklidir. Normal FK değeri % 36 (% 28-44) olarak belirlenmiştir (55).

Doppler İnceleme:

Doppler ekokardiyografi kalp ve büyük damarların içinden geçen kan akımının hızını ölçmek için kullanılan ve ilk kez 1842 yılında Avusturyalı fizikçi Christian Doppler'in tarif ettiği Doppler etkisine dayanan bir yöntemdir. Doppler etkisi ses frekansının gözlemciye doğru artması, uzaklaştıkça azalmasıdır. En iyi Doppler ultrason incelemesi transdüser hedefe paralel pozisyondayken elde edilir. Kan akım hızları Doppler ekokardiyografi ile belirlenir ve pek çok hemodinamik bilginin elde edilmesine olanak verir (52, 54)

En fazla kullanılan Doppler ekokardiyografi, Pulse Wave (PW) ve Continuous Wave (CW) Doppler formlarıdır. PW Dopplerde tek bir ultrason kristali ses dalgalarını gönderir ve geri alır. PW Doppler sisteminde, en üst frekans sınırını aşan akımlar ters yönde kayıt verebilir. Bu durum “aliasing” olarak adlandırılır. CW Doppler modunda ise transdüserin iki kristali vardır, birisi ultrason dalgalarını yayarken, diğeri yansıyan ultrason dalgalarını sürekli olarak algılar. Frekans limiti kısıtlaması yoktur. Devamlı akım Doppler ultrason ışını yolu üzerindeki tüm frekans sapmalarını ölçebilir. Bu nedenle yüksek velositeleri kayıt etmede oldukça kullanışlıdır (56).

Renkli Doppler Görüntüleme:

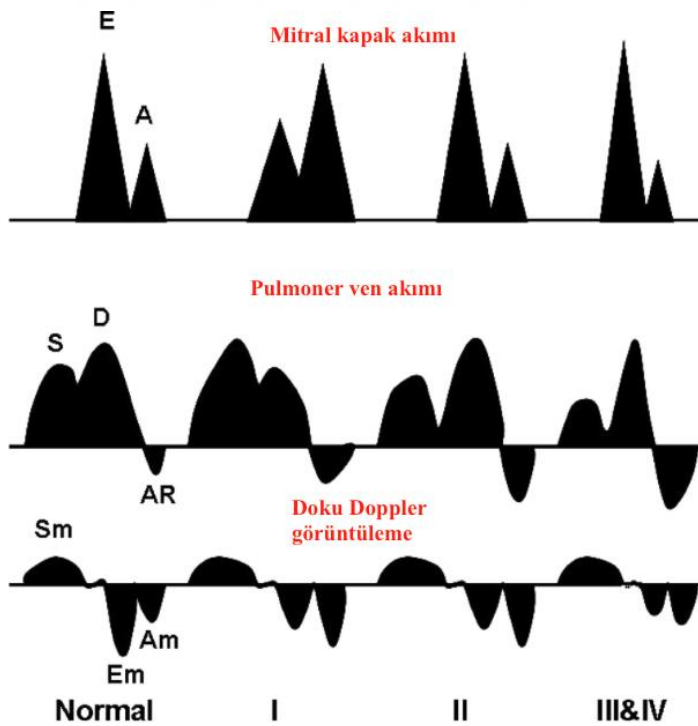
Renkli doppler görüntülemeye, kan akımı mavi, yeşil, kırmızı veya bu renklerin kombinasyonları şeklinde görüntülenir. Transdüsera yaklaşan akım kırmızı, transdüserden uzaklaşan akım ise mavi olarak boyanır. Türbülans varlığı, o bölgede farklı bir durumun olduğunu gösterir. Böylece anormal kan akımı, renk kombinasyonlarının yönü, hızı ve türbülansın derecesi değerlendirilerek tanınabilir (57).

Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi:

Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için günümüzde Doppler ekokardiyografi kullanılmaktadır. Mitral kapak, triküspit kapak, pulmoner ven ve vena kava inferiyor'un Doppler akım paternleri analiz edilir. Ultrason ışının kan akımına paralel olmasına dikkat edilmelidir.

Doppler Ekokardiyografi:

Doppler ekokardiyografi değerlendirilmesinde; diyastolik erken doluş pik velositesi (E), diyastolik geç doluş pik velositesi (A), E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) ve E dalga süresi ve A dalga süresi değerlendirilebilir (28-30). Normal akım velosite eğrileri, yüklenme durumları, yaş ve kalp hızından etkilenmektedir. Yaşla birlikte E ve A dalgalarının velositelerinde artış görülürken, E/A oranı azalmaktadır (28). Diyastolik patern daha ayrıntılı olarak deselerasyon zamanına göre değerlendirilebilir. Deselerasyon zamanı E dalgasının pik noktasından bazal çizgi ile buluştuğu noktaya kadar geçen süredir. Relaksasyon anormalliği olan hastalarda DZ uzamış olarak saptanır (56, 58).



Şekil 7: Doppler ekokardiyografi sırasındaki elde edilen dalgalar ve diyastolik fonksiyon ilişkisi

Doppler ekokardiyografik olarak elde edilebilen diğ er bir parametre Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI – Tei indeksi) dir. Kalp hızı değişikliklerinden,  n y k ve ard yük gibi değişkenlerden etkilenmediğinden güvenilir bir parametredir. Global olarak miyokardiyal performansı gösterir (59).

Doku Doppler Ekokardiyografi:

Doku Doppler ekokardiyografi (DDE), dokunun hareketinin Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesine olanak veren ve ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bölgesel veya global olarak değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Doku doppler görüntüleme PW Doppler’in uyarlanmış şeklidir ve miyokard hızlarını analiz eder (60).

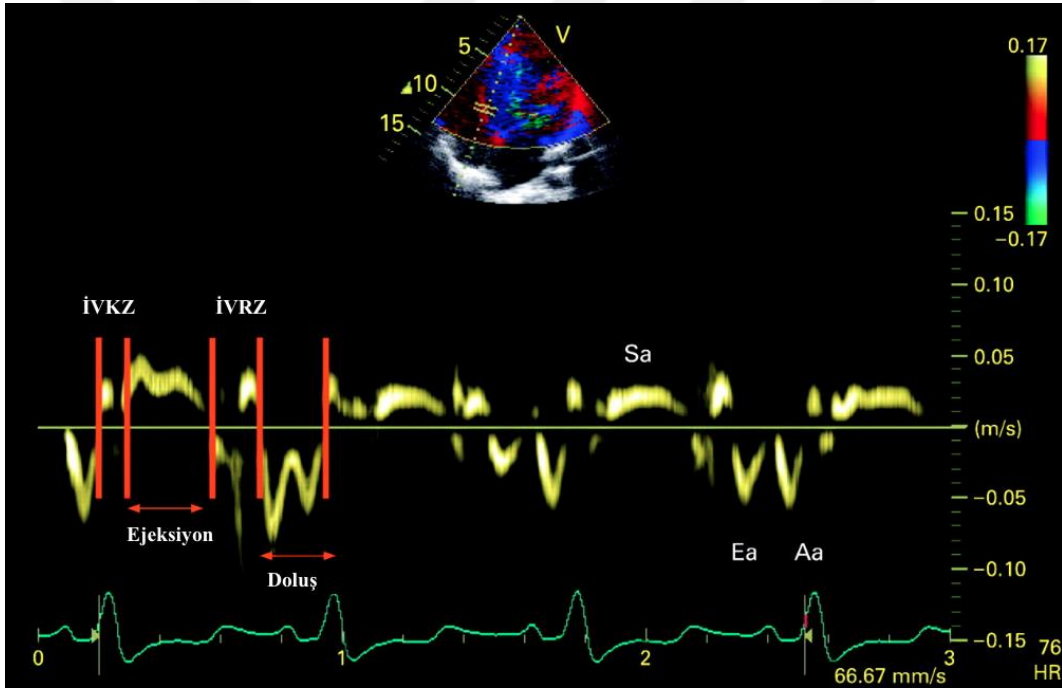
Doku Doppler görüntüleme ile miyokard segmentlerinin incelenmesi ventrikülün bölgesel fonksiyonları hakkında bilgi verirken, mitral ve triküspit anülüs hızlarının ölçümü ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir. Doku Doppler tekniği, PW Doppler ile kıyaslandığında  n ve ard yüke daha az bağımlıdır (61). Transduser ile incelenen bölge arasındaki dokulardan minimal etkilendiği için, kötü iki boyutlu görüntüye ragmen iyi doku Doppler sinyalleri alınabilir. Pulse doku Doppler incelemenin yüksek zamansal rezolüsyonu nedeniyle hem sistolik hemde diyastolik hemodinamik olaylar kantitatif olarak analiz edilebilir.

Doku Doppler görüntülemenin bir tekniği Renkli Doku Doppler (RDD) (iki boyutlu veya M-mod) tekniğidir. Bu teknik ile miyokardın hareket hızları renklendirilebilir ve bu renklendirme hem iki boyutlu hem de M-mode görüntü üzerine yerleştirilebilir. Farklı miyokard segmentlerindeki doku velositelerinin eş zamanlı kayıt edilebilmesi nedeniyle dissenkroni değerlendirmesi açısından önemlidir (62).

Diğ er bir doku Doppler tekniği ise Pulsed Dalga Doku Doppler (PDDD) olarak adlandırılır. Bu prensibe göre transdüsere doğru olan hareket pozitif, uzaklaşan hareket ise negatif dalga oluşturur. Bu nedenle longitudinal planda sistole ait S dalgası, diyastolde ise erken dolum evresine ait erken diyastolik E’ dalgası ve atriyal kontraksiyonu gösteren geç diyastolik A’ dalgası oluşur. S dalgası, sistolik miyokardiyal velositedir. Kalbin longitudinal ekseninde bazalinden apeksine doğru olan hızını gösterir. E’ dalgası erken diyastolde, atriyoventriküler kapakların açılması ile oluşan erken hızlı doluş fazında meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Yani, erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon velositesidir. İzovol mik ge emeyi takiben başlar. Elektrokardiyografide T

dalgasından sonra kaydedilir. E' dalgası, Pulse wave doku Doppler'de ilk dominant negatif dalgadır. A' dalgası, atriyumların miyokartta neden olduğu relaksasyon velositesidir. A' dalgası, geç diyastolde izlenir. Diyastaz fazından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem Pulse wave doku Doppler ile ikinci negatif dalga olarak görülür. A' dalgası elektrokardiyografide P dalgasından sonra gelmektedir

Mitral anülüsün doku Doppler görüntülemesi ile elde edilecek diğer parametreler izovolümik kontraksiyon zamanı (IVKZ) ve izovolümik relaksasyon zamanıdır (IVRZ). IVKZ, A' dalgasının bitimi ile S dalgasının başlangıcı arasındaki mesafe ölçülerek bulunur. IVRZ ise S dalgasının sonu ile E' dalgasının başlangıcı arasındaki mesafe ölçülerek bulunur (63) (Şekil 8).



Şekil 8: Doku doppler görüntüleme sırasında kaydedilen dalgalar

Strain ve Strain Rate Görüntüleme:

Doku Doppler görüntülemenin bir miyokardiyal segmentin aktif hareketiyle, dokunun pasif hareketini birbirinden ayırt edememesi (tethering etkisi) ve kalbin rotasyonel hareketlerinin pik velosite ölçümlerini etkilemesi gibi kısıtlamaları olması nedeni ile Strain ekokardiyografi geliştirilmiştir. Strain ve strain rate (SR) görüntüleme

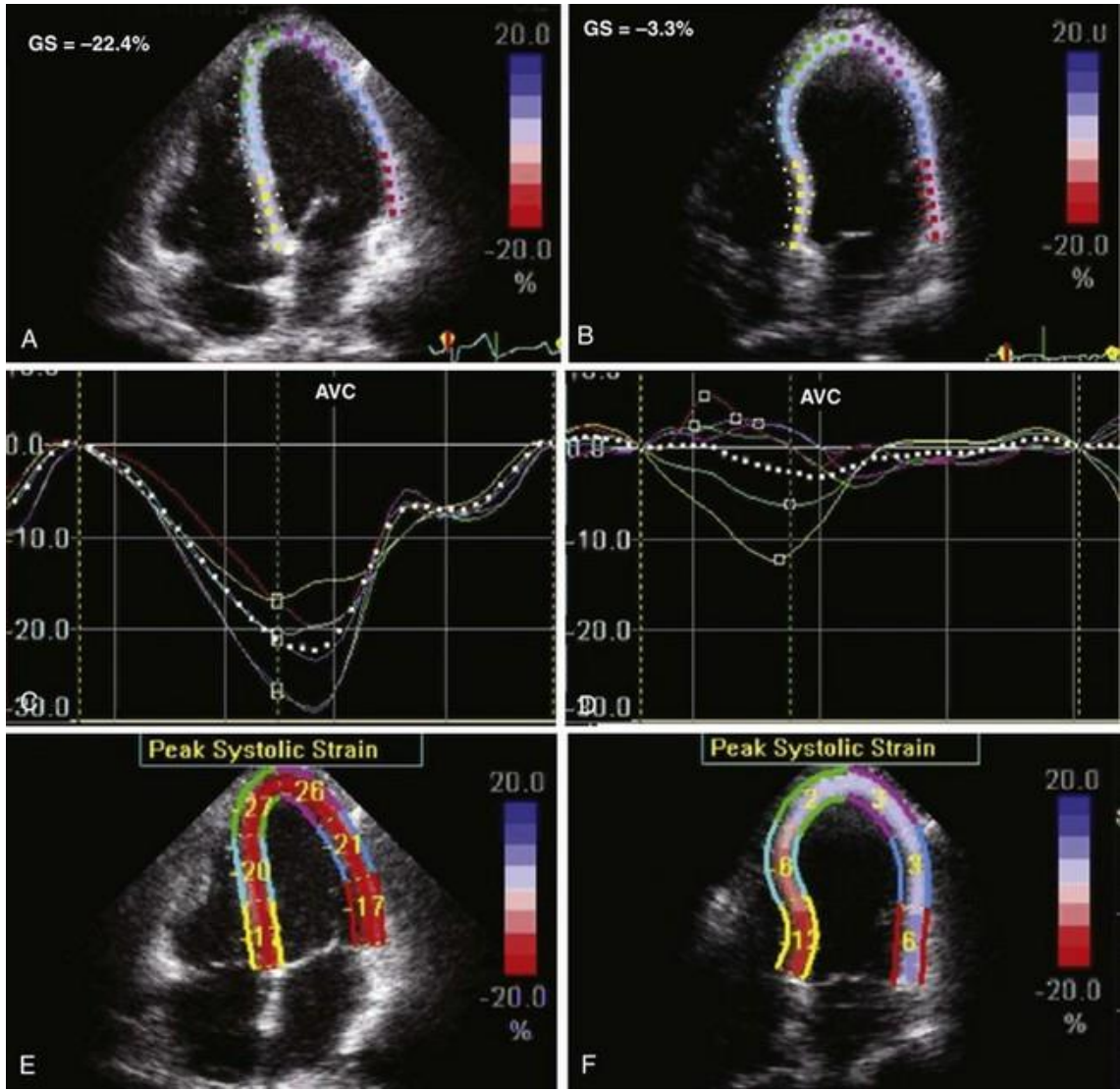
miyokardiyal performansın değerlendirilmesinde ve bölgesel deformasyonunun ölçülmesinde yeni bir metod olarak gündeme gelmiştir (64).

Strain bir cismin normal şekline oranla deformasyonunu ifade eder. Bu nedenle strain hesaplamaları ile duvar kalınlıkları ölçülemez, boyutsal değişiklikler ölçülebilir. Tek boyutlu bir objede oluşan deformasyon radyal planda kalınlaşma – incelme, longitudinal planda ise uzama – kılma şeklindedir. Orjinal haline göre uzaması pozitif kılması ise negatif strain olarak tanımlanır.

Normal sol ventrikül miyokardında longitudinal, radyal ve sirkumferansiyal olmak üzere üç deformasyon tanımlanmıştır. Uzun eksen (longitudinal) sistolde kılma, diyastolde uzama, transvers eksen (radyal) sistolde kalınlaşma, diyastolde incelme olurken, sirkumferansiyel eksen sistolde kılma, diyastolde uzama olur. Her üç boyuttaki deformasyon birbiri ile ilişkilidir. Strain rate ise lokal deformasyon hızını gösterir. S rate değerleri ultrason ışını yönündeki sabit mesafedeki 2 nokta arasındaki doku hızlarından hesaplanır (65).

Strain ve SR ölçümlerinde hastanın hareketsiz olduğu, ekspiryum sonunda ve en az 3 siklus içeren görüntülerin alınması gereklidir. Optimal ölçüm için miyokardiyal duvarların açık olarak belirlenmesi, miyokard ve çevre yapıların ayırt edilmesi gereklidir. Transduser eksenini ile hedef miyokard duvarı paralel olmalıdır.

Elde edilen miyokardiyal hız ve deformasyon eğrileri değişik frame rate'lerde farklılıklar göstermektedir. Ölçümlerde önerilen minimum frame rate, 70 frame/sn olup, sıklıkla 200 frame/sn kullanılmaktadır. Doku derinliğinin ve sektör açısının azaltılması frame rate'nin artırılmasına olanak sağlar. Görüntü sektörü ölçüm yapılacak miyokard segmentini içerecek kadar görüntü penceresi daraltılmalıdır (66-68). Strain ve SR ile elde edilen dalga formları DDE'de elde edilen dalga formlarına benzerlik gösterir. Strain eğrilerinde pik sistolik strain oluşan ana dalgadır ve değerlendirmede bu dalga incelenir. Strain rate için ise sistolik ve diyastolik dalgalar negatif ve pozitif değer alabilirler (69) (Şekil 9).



Şekil 9: İki farklı hastada strain görüntüleme ve ölçümü

Strain Ekokardiyografinin Kullanım Alanları:

Bu teknik temelde segmenter kasılma kusurunu görüntüleme ile alakalı olduğundan erişkinlerde temel kullanım alanı iskemik kalp hastalıklarıdır. Kardiyak rezonans görüntüleme tedavisinin yönlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır. İleri aort darlığı olan ve perkütan kapak replasmanı sonrası bölgesel ve global strain ve strain rate değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu tekniğin hipertansiyona ikincil hipertrofi ile kardiyomiyopati ayırımında ve amiloidozis, diyabetik kalp hastalığı gibi hastalıklardaki kardiyak tutulumun gösterilmesinde oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir (70-73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi' nde 01 Ekim 2016 – 01 Aralık 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu' na uygun olarak Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan hastalardan yazılı onam formu alındı.

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi ilgili klinikler tarafından değerlendirilerek yüksek doz steroid tedavisi verilmesi planlanan, toplam 30 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üzeri, yüksek doz steroid tedavisi alacak olan hastalar dahil edilmiş olup; 65 yaş üzeri hastalar, atrial fibrilasyon saptananlar, yapılan ilk ekoda segmenter duvar hareket kusuru saptananlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Yüksek doz steroid; multipl skleroz atağı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, üveit, optik nörit gibi farklı hastalıklar nedeniyle verildi. Bu tanımlar hastalığın ilgili uzmanının değerlendirmesi sonucu kondu ve tedavileri şekillendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnezleri alındı, sistemik ve kardiyak muayeneleri yapıldı. Klinisyenin tedavi planlamasına göre 250 mg-1 gr dozları 3 ile 10 gün arasında uygulandı.

Kardiyolojik Değerlendirme:

Tüm hastaların kardiyak öyküleri alındı ve muayeneleri yapıldı. Aldığı tedavi boyunca kan basıncı ve nabız değerleri alındı. Hastalara tedavi öncesinde ve tedavi bittikten sonra EKG çekildi. Elektrokardiyografik değerlendirmede ritm, kalp hızı, aritmi varlığı değerlendirildi ve Bazett formülüne göre hesaplanmış düzeltilmiş QT aralığı hesaplandı. Ekokardiyografik inceleme tek bir kardiyoloji uzmanı tarafından, hasta son tedavisini aldıktan sonra maksimum 3 saat içerisinde yapıldı. Ekokardiyografi cihazı olarak GE Vivid Q Kardiyak Ultrason Sistem cihazı kullanıldı. Ekokardiyografik incelemede parasternal uzun eksen pozisyonunda M-mod ekokardiyografide (mitral kapak düzeyinde ventrikül uzun aksına dik olarak) sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), interventriküler septum kalınlığı (IVS) ve parasternal uzun aks görüntülerde posterior duvar (arka duvar – AD) kalınlığı ölçüldü. Bu değerlerden Teichholz yöntemi kullanılarak ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı (EF

(Teichholz) = (SV Diastolik Çap) - (SV Sistolik Çap) / (SV Diastolik Çap)). Yine M-mod inceleme ile dört boşlukta TAPSE ölçüldü. Görsel olarak kapakların fonksiyonları - yapısı, darlık ve yetmezlikleri- değerlendirildi. Continue wave (CW) Doppler incelemede apikal dört boşluk görüntülemeye triküspit kapak üzerinden tahmini pulmoner arter basıncı hesaplandı. Sağ atrium boyutu ve inferior vena cava boyutuna bakılarak, ortalama 5 mmHg eklendi. Pulse wave (PW) Doppler incelemede sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları, apikal dört boşlukta mitral E, A, E/A, mitral deselerasyon zamanı mitral akselerasyon eğrisi ve triküspit E, A, E/A, triküspit deselerasyon zamanı hesaplandı. Renkli Doppler ile kapaklarda yetersizlik akımları, interatrial ve interventriküler septumda olası defektlerden oluşabilecek şantlar değerlendirildi. Renkli doku Doppler inceleme ile apikal dört boşluk görüntülemeye, mitral ve triküspit kapakların septal ve lateral anülüslerinden ölçülen değerlerin ortalaması alınarak, mitral E', A', E'/A', E/E' ve triküspit E', A', E'/A', E/E' hesaplandı. Strain ölçümleri için görüntü kayıtları, apikal 2, 3 ve 4 boşluk ve parasternal kısa eksen görüntülerden 2B görüntü kayıtları (video klip) her birinde 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde ve 50-75 kare/sn hızında olmak üzere alınarak bilgisayar ortamında analiz için depolandı. Vivid Q GE cihazında depolanan kliplerin analizi Windows™ temelli bilgisayar çalışma alanına yüklü, Echopack™ software (GE, USA) ile yapıldı. Endokardiyal sınır aynı uygulayıcı tarafından tek kare üzerinde birbirini izleyen noktalar üzerinden belirlendi. Sol ventrikül için apikal 4 boşluk görüntülemeye mitral anülüsün septal tarafından başlanarak işaretleme yapıldı ve her segment için 3 nokta işaretlendi. Apikal 2 boşluk görüntü noktaları inferior duvar seviyesindeki mitral anülüsten başlanarak işaretlendi. Sol ventrikül global strain ve global strain rate apikal 4, 3, 2 boşluk görüntülerdeki strain ölçümlerinin toplamıyla elde edildi. Benzer ölçümler apikal dört boşluk görüntülemeye sağ ventrikül global strain ve strain rate hesaplanması için tekrarlandı.

Laboratuvar İncelemesi:

Hastaların tümünden tedavi öncesi ve tedavinin son günü periferik kandan glukoz, BUN, kreatin, Na, K, Ca, P, Mg ve tam kan sayımı çalışıldı. Hemogram parametreleri hastanemiz laboratuvarında Sysmex SN-1000 cihazı kullanılarak çalışıldı. Biyokimya parametreleri ise hastanemiz laboratuvarında Beckmann-Coulter AU5800 Otoanalizör cihazı ve aynı cihaza ait ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

İstatistiksel Yöntem:

Araştırma verilerimizin değerlendirilmesi “Windows” için 22. Sürümü (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılan değişkenler ortalama ve standart sapma ile normal dağılmayan değişkenler ortanca ile ifade edildi. Kategorik değişkenler percentil olarak ifade edildi. Devamlılık gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak tanımlandı. Grupların normal dağılım gösterdikleri “Kolmogorov - Smirnov testi” ile doğrulandı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında “Paired T testi” ve uygun durumda “Wilcoxon testi” kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “ χ^2 ” testi kullanıldı. Bütün p değerleri “iki yönlü” olup $p < 0,05$ önemlilik düzeyi olarak belirlendi.



4. BULGULAR

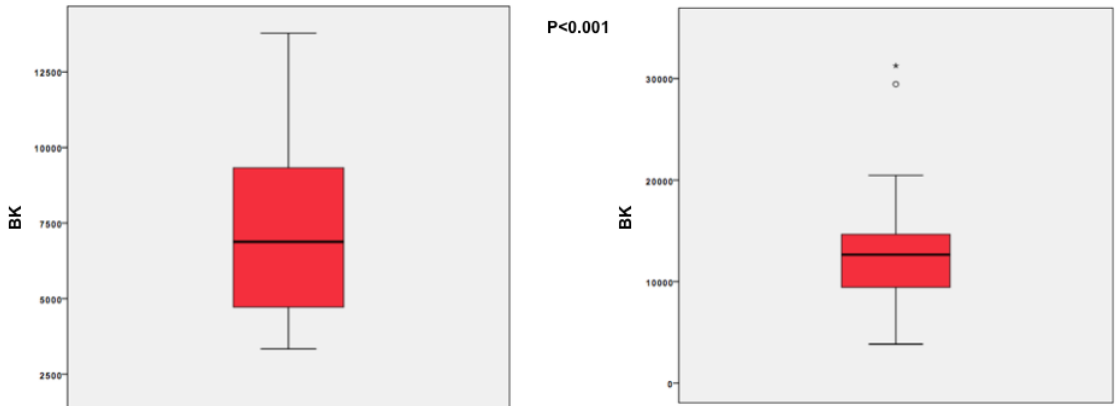
Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerine uygun olarak toplam 30 hasta alınmıştır (yaş ortalaması $36.0 \pm 12,6$ yıl, %35'i erkek). Çalışma gruplarının demografik özellikleri tablo 5 te özetlenmiştir.

Tablo 5: Çalışma hastalarının demografik bilgileri

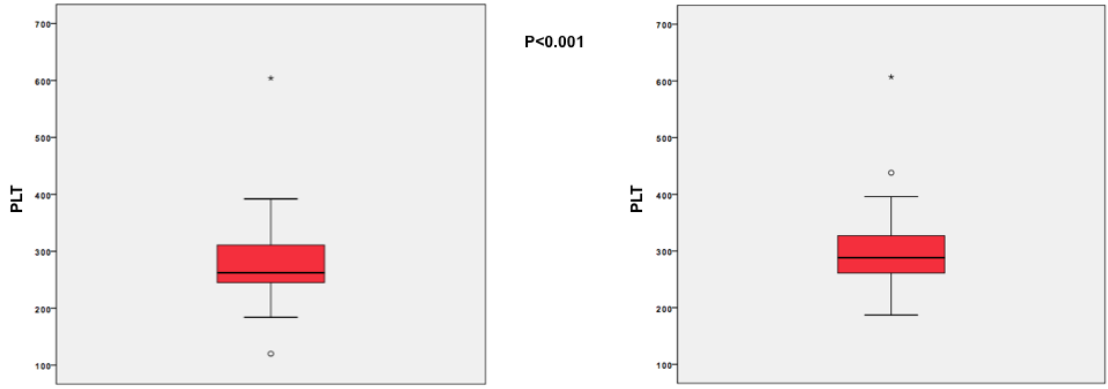
DEĞİŞKENLER	N
Yaş, yıl	36.6 ± 12.6
Cinsiyet (Erkek %)	35
KAH (%)	3.4
DM (%)	6.9
HT (%)	10.3

KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon

Grupların tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametreleri incelendiğinde, tedavi sonrası grubunda beyaz küre (BK) ve ($p < 0.001$) ve platelet ($p < 0.001$) düzeyi tedavi öncesi grubuna göre belirgin yüksekti (Şekil 10-11) (Tablo 6).



Şekil 10: Grupların tedavi öncesi ve sonrası beyaz küre düzeyindeki değişim grafiği



Şekil 11: Grupların tedavi öncesi ve sonrası platelet düzeyindeki değişim grafiği

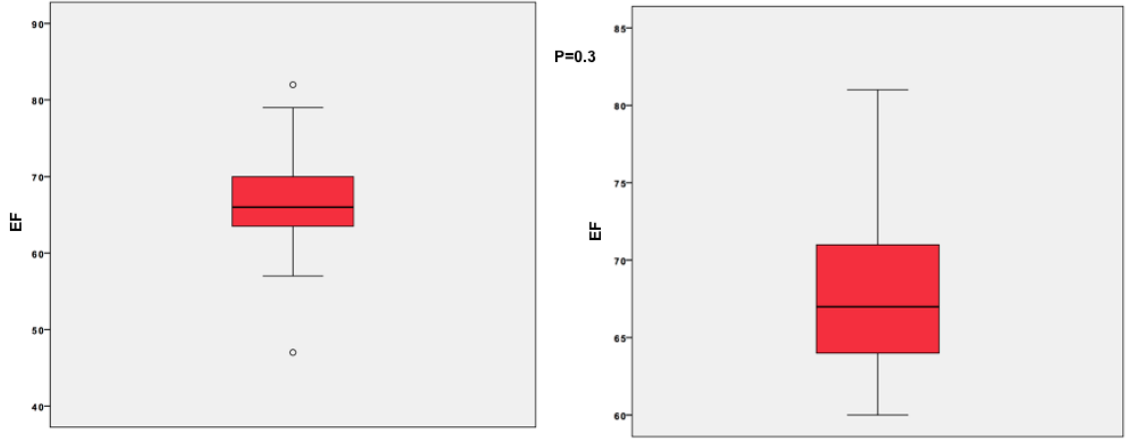
Grupların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Tansiyon ölçümleri arasında fark saptanmadı. Hastaların elektrokardiyografik özellikleri incelendiğinde tedavi sonrası kalp hızında ($p<0.001$) ve QTc de ($p<0.001$) belirgin düşme izlendi. Grupların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal, tansiyon ve elektrokardiyografik özellikleri tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6: Grupların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal, tansiyon ve elektrokardiyografik özellikleri

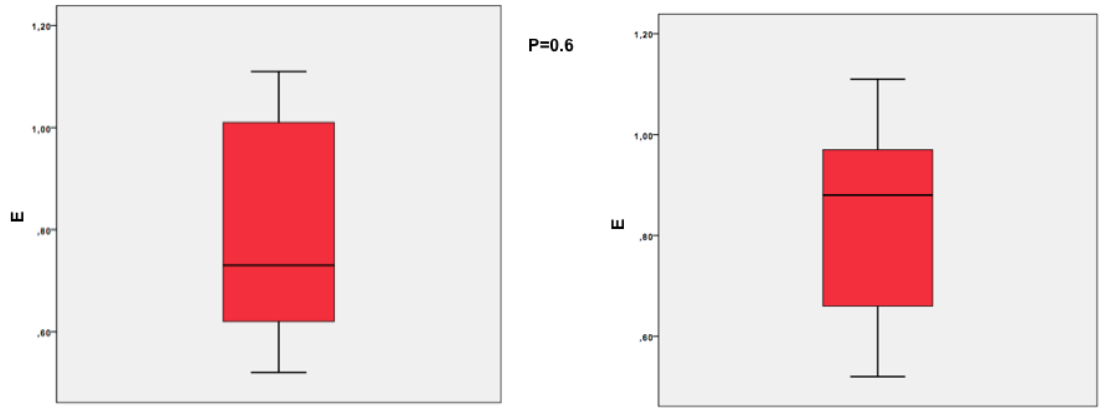
DEĞİŞKENLER	BAZAL	5.GÜN	P değeri
Kalp hızı (atım/dakika)	81.2±13.9	70.8±17	<0.001
QTc(msec)	420±29	402±27	<0.001
SKB (mm Hg)	110±23	108±18	0.509
DKB (mm Hg)	60±13	57±19	0.103
Glukoz	114±23	120±25	0.317
Kreatinin	0.7±0.3	0.7±0.3	0.433
Na	137±3.9	137±2.6	0.96
K	4.2±0.3	4.1±0.4	0.37
Ca	8.86±0.6	8.6±0.7	0.13
P	3.01±0.4	3.03±0.5	0.8
Mg	2.03±0.16	1.9±0.15	0.09
Beyaz küre	7.144±2.6	13.4±6.2	<0.001
Hemoglobin	13.4±2.4	13.6±2.1	0.144
Platelet	281±83	303±82	<0.001
CRP	13.6(5-32)	5.8(1-12)	0.02

QTc: Düzeltilmiş QT aralığı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, CRP: C-reaktif protein

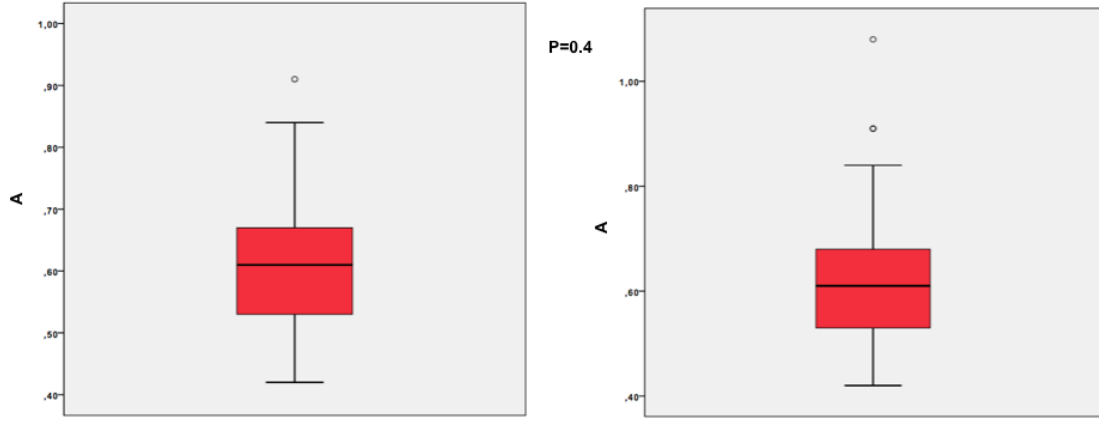
Grupların konvansiyonel ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde iki grup arasında SVSSÇ, SVDSÇ, İVS ve AD kalınlıkları, E dalgası, A dalgası, E/A oranı, E/E' oranı ve EF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 12: Grupların tedavi öncesi ve sonrası EF değerlerindeki değişim grafiği

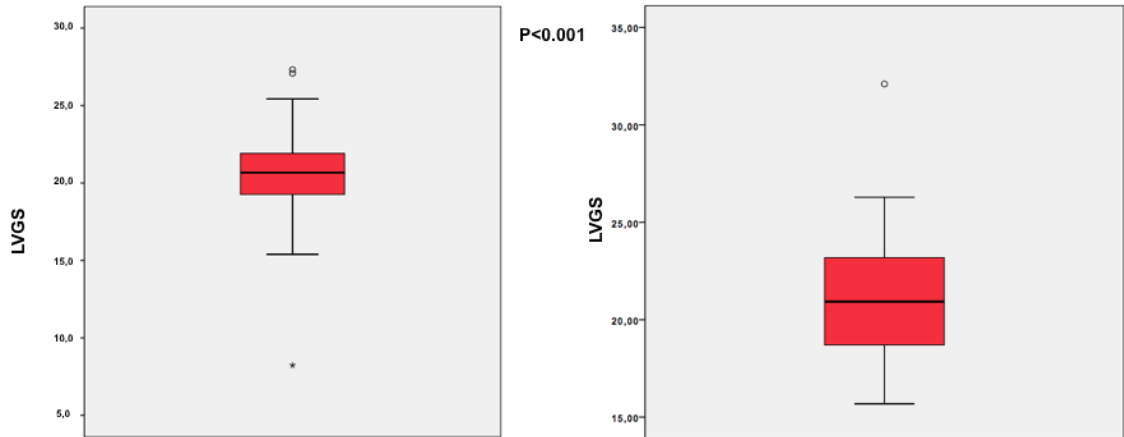


Şekil 13: Grupların tedavi öncesi ve sonrası E dalga hız değerlerindeki değişim grafiği

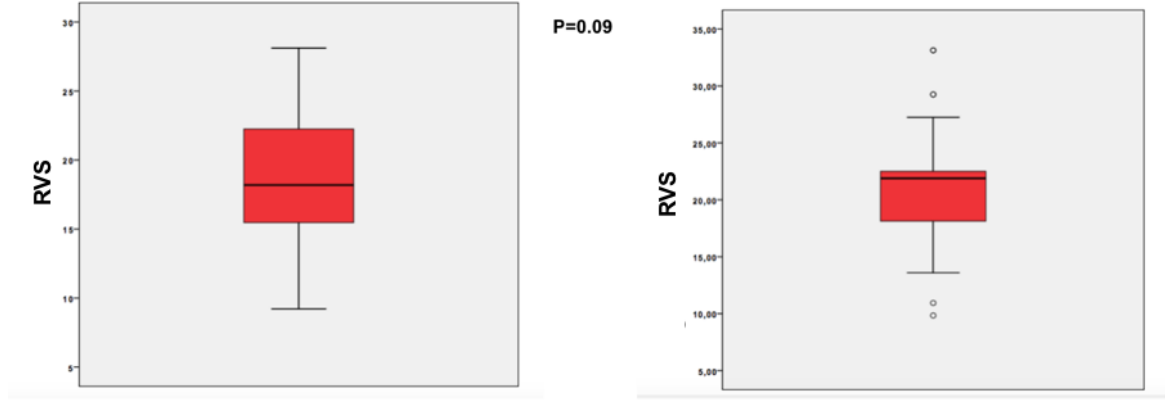


Şekil 14: Grupların tedavi öncesi ve sonrası A dalga hız değerlerindeki değişim grafiği

Grupların sol ventriküler ve sağ ventriküler strain ölçümleri incelendiğinde ise hem sağ ventriküler strain hem de sol ventriküler strain ölçümleri tedavi alan grupta daha yüksek bulundu, ancak sol ventrikül global strain (LVGS) istatistiksel olarak belirgin anlamlı iken ($p<0.001$), sağ ventrikül strain (RVS) değerlerinde istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0,09$) (Şekil 15-16). Strain rate E dalgasında (Em) ise belirgin artma görülürken ($p<0,001$) strain rate S ve A dalgasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,57$; $p=0,45$). Grupların konvansiyonel ve strain ekokardiyografik özellikleri Tablo 7 de gösterilmiştir.



Şekil 15: Grupların tedavi öncesi ve sonrası LVGS değerlerindeki değişim grafiği



Şekil 16: Grupların tedavi öncesi ve sonrasında RVS değerlerindeki değişim grafiği

Tablo 7: Grupların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik özellikleri

DEĞİŞKENLER	BAZAL	5. GÜN	P değeri
Sol ventrikül EF (%)	66±7.4	67±5.6	0.32
Sağ ventrikül EF (%)	62.4±7.3	64.7±5.2	0.1
SVDSC	45.56±4.7	46.9±4.1	0.12
SVSSÇ	26.6±8	29±3.6	0.11
IVS	9.2±1.8	9.4±1.4	0.43
AD	8.7±1.9	9.2±1.5	0.19
E hızı (cm/sn)	0.8±0.2	0.82±0.18	0.6
A hızı (cm/sn)	0.61±0.1	0.63±0.14	0.4
E/A	1.3±0.3	1.4±0.4	0.76
E/E'	0.6±0.1	0.5±0.1	0.2
Sol atrium	34±3.4	34±2.6	0.6
Sağ atrium	32±4.1	31±5	0.3
TAPSE (cm)	2±0.2	1.9±0.1	0.22
sPAP (mmHg)	28.2±5.3	29.3±6.2	0.58
LVGS (%)	20.5±3.7	21.3±3.4	<0.001
RVS (%)	18.6±5.3	21.3±5.6	0.09
Strain rate S	-1.08±0.29	-1.12±0.31	0.57
Strain rate E	1.3±0.3	1.6±0.4	<0.001
Strain rate A	0.8±0.3	0.79±0.18	0.45

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SVDSC: Sol ventrikül diastol sonu çap, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, IVS: İnterventriküler septum AD: Arka duvar, TAPSE: Triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi, sPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı, LVGS: sol ventrikül global strain, RVS: sağ ventrikül strain

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla erişkinlerde yüksek doz steroid tedavisinin kardiyak etkilerinin ekokardiyografik olarak incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda yüksek doz steroid tedavisinin kardiyak etkilerinin gösterilmesinde, geleneksel konvansiyonel ölçümlere göre strain ölçümlerinin daha hassas olarak saptayabildiğini ve yüksek doz steroid tedavisinin akut dönemde diastolik doluş parametrelerinde artış yaparak sol ventrikül kontraktilitesinde artış yaptığı gösterildi.

Kortikosteroidlerin, kardiyovasküler sistem üzerine ciddi yan etkileri daha önceden olgu sunumu bazında gösterilmiştir (1-12). Kortikosteroid kullanımı ile iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (11). Erken dönemde kan basıncında düşme veya yükselme, kardiyovasküler kollaps, bradikardi ve diğer ritm bozuklukları ile karşılaşılabilirdi gibi, 24-96 saat sonra da hipotansiyon, ritm bozuklukları gözlemlendiği ve bazı olgularda yaklaşık on gün sonra disritmilerin gelişebileceğini dikkat çekilmektedir. Ani ölüm, kardiyak aritmi kardiyak arrest nadir olarak rapor edilmiştir. Bu durumlar genellikle hızlı infüzyon sırasında gelişirken bradikardi gelişimi dozdan ve zamandan bağımsız geliştiği rapor edilmiştir. Tüm aritmiler %1 civarında görünür. Ancak yüksek doz steroid tedavisine sekonder erken dönemde aritmiler hakkında olgu sunumları bulunmasına rağmen, yüksek doz steroidin akut dönemde kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi hakkında araştırma bulunmamaktadır.

Steroidin hematolojik parametreler üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Glukokortikoidler eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombosit üretimini artırırken; eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını azaltırlar. Bu etki üretimin azaltılmasına ikincil olmayıp, kandan dokulara geçişin değişmesine bağlıdır (22, 31). Çalışmamızda da benzer olarak beyaz küre ve platelet sayılarında anlamlı artış saptadık ($p<0,001$).

Steroidin kardiyak etkilerinden biri hipertansiyona neden olmasıdır. Sodyum ve su tutulmasına neden olması, damarların vazokonstriktör uyarılma eşiğini düşürmesi nedeniyle hastalarda hipertansiyon gelişmektedir. Ancak çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası bakılan tansiyon değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum steroidin akut dönemde persistan hipertansiyona yol açmadığı ve kompensatuar mekanizmaların tansiyonu stabil halde tutabilmesiyle alakalı olarak açıklanabilir. Bu mekanizmalardan biri de hastalarda bradikardi gelişmesidir. Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek doz

steroid tedavi verilmesinden sonra hastalarda bradikardi geliştiği gözlenmiştir (7, 12, 44). Biz de çalışmamızda tedavi sonrası grupta nabız sayısında anlamlı düşüş olduğunu gözlemledik ($p<0,001$). Ancak hiçbir hastamızda semptomatik bradikardi izlenmedi. Steroidin neden olduğu su ve sodyum tutulumu ve buna sekonder volüm artışı nedeniyle baroreseptör aktivitesi ve bradikardi oluşması bu bulgumuzu açıklayabilir (50).

Yüksek doz steroid kullanımı ile ilişkili aritmi konulu birçok olgu sunumu vardır. Aritmiler farklı morfolojilerde olup sinüzal taşikari, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, atrial flutter/fibrilasyon, bradikardi ve hatta asistoli rapor edilmiştir (2-5, 7, 10-12, 43-47). Aritmilerin nedeni tam olarak aydınlatılamamış olup yapılan hayvan çalışmalarında, yüksek doz steroidin hem miyokard hücreleri üzerine direkt etkisi olabileceği hem de kalbin katekolaminlere duyarlılığını artırması olası nedenler olarak düşünülmektedir (48). Hücrel membranlardan akut potasyum çıkışı, geç potansiyellerin oluşumu, periferik vazodilatasyon ve anafilaktik reaksiyon gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (3, 10, 12, 49). Yüksek doz steroid uygulanması sonrası, su ve sodyum dengesindeki değişikliklerin plazma hacim artışına neden olduğu, bunun sonucunda baroreseptörlerin aktive olarak refleks bradikardi oluşabileceği düşünülmüştür (50). Alternatif mekanizma olarak steroidlerin miyokardın adrenerjik uyarıya cevabını artırıp, miyokardın beta reseptör uyarılması ile oluşan aritmik etkilerine duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir (11). Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupta herhangi bir aritmi izlenmedi. Ancak aritminin steroid tedavisinin en dramatik yan etkisi olabileceği akılda tutulmalı ve her an müdahale edilebilecek şekilde tetikte olunmalıdır.

Yüksek doz steroid tedavisinin EKG üzerine direkt etkisi olup olmadığı konusunda net veri olmayıp genelde aritmiler üzerine olgu sunumları bulunmaktadır. İdame düşük doz steroid ile yapılmış bir çalışmada steroid sonrası PR intervalinin anlamlı olarak kısaldığı, QTc nin de kısaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (74). Steroidler böbrek ve bağırsak üzerindeki etkilerinden dolayı kan potasyum ve kalsiyum değerlerini düşürürler (16, 31, 32) ve böylece elektrolitler üzerinden indirek olarak EKG yi etkileyebilirler. Çalışmamızda benzer olarak potasyum ve kalsiyum değerlerinde anlamlı olmamakla birlikte bir miktar düşüş izlendi. Yine anlamlı olmamakla birlikte kardiyak etkilerinin bilindiği magnezyum değerlerinde de düşüş saptandı. Bu elektrolit değişikliklerine rağmen QTc değerinde anlamlı düşüş izlendi ($p<0,001$) Hastaların hem bazal QTc değerleri hem de tedavi sonrası QTc değerleri normal sınırlar içerisindeydi (420 ± 29 ; 402 ± 27). Literatürde elde ettiğimizi karşılaştıracak

veri bulunmamaktadır. Hastaların eş zamanlı aldığı diğer farmakolojik ajanlar, serum katekolamin seviyeleri, sempatik ve vagal tonus ve hastanın emosyonel durumu bu durumu etkileyecek faktörlerdir. Mevcut kısıtlamalar nedeniyle yüksek doz steroidin QTc üzerine etkisini araştırmak için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Ekokardiyografi ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, invaziv olmaması, tekrarlanabilir olması, radyasyon içermemesi ve güvenilir bilgi vermesi nedeniyle kardiyak değerlendirme için çok önemli bir tetkiktir. Ventriküllerin yapısı ve fonksiyonları, kapakların yapısı ve fonksiyonları, atriumların yapısı ve fonksiyonları, aort genişliği ve basıncı, perikardial efüzyon/tamponat ve pulmoner arter basıncı gibi kardiyak yapıların hemen hemen hepsinde ilk seçenek olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ayrıca ekokardiyografi güncel kılavuzlarda tedavi planlaması ve takibinde köşe taşdır. Bakılabilecek birçok parametre varlığı nedeniyle Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti tarafından çeşitli standardizasyonlar belirlenmiş ve klinik uygulamaya konmuştur. Ancak tetkiki yapan kişiye bağımlılık, hastaya bağlı değişkenler ve kötü ekojenite nedeniyle standardizasyon diğer tetkiklere göre daha zordur. Bu yüzden bu durumu aşmak için farklı ölçüm teknikleri ortaya çıkmıştır (52, 53, 75).

Bu tetkikler içerisinde en sık kullanılanı miyokardiyal fonksiyon değerlendirmesi için kullanılan EF ölçümüdür. EF nin advers olay ve mortalite tahmininde iyi bir prediktör olduğu geniş çaplı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine EF ölçümünden bağımsız olarak doppler ölçümleri de başlıca kapak hastalıklarının takip ve progresyonunda kullanılmasının yanı sıra kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmıştır (76).

EF değerlendirmesi genel olarak görsel duvar hareket değerlendirmesine bakılarak veya Teichholz formülü ile yapılan M-mod ölçümüyle ya da modifiye Simpson yöntemi ile yapılır. Yapılan çalışmalarda segmenter kasılım bozukluğu olmayan hastalarda M-mode yöntemi ile radyonüklid ventrikülografinin iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (76, 77). Bu çalışmada segmenter hareket kusuru saptananlar çalışma dışı bırakıldığından ve M-mode ekokardiyografi ile eş zamanlı olarak sol ventrikül çapları ölçülebildiğinden, çalışmamızda M-mode ekokardiyografi ile EF ölçümü yapmayı tercih ettik. Veriler incelendiğinde tedavi sonrası 5. günde ölçülen hem sol hem de sağ ventriküler EF değerlerinde, bazal ölçümlere göre artış saptamamıza rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,32$; $p=0,1$). Bu durum steroidlerin neden olduğu

volüm yüküne karşı ventriküllerin kontraktilitesini akut dönemde artırarak yanıt vermesiyle açıklanabilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni EF ölçümünün diğer parametrelere göre daha geç etkilenmesi olabilir. Alternatif olarak steroidlerin kardiyak etkilerinin geç dönemde ortaya çıktığı veya öncesinde hasarlı olmayan bir kalpte akut dönemde herhangi bir fonksiyon kaybına yol açmadığı sonucu çıkarılabilir.

Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bölgesel veya global olarak değerlendirilmesinde kombine kullanılan yöntemlerdir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi ile sol ventrikül relaksasyonunu, katılığı ve doluş basıncı değerlendirilerek hem tanı hem de prognoz ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi yapılabilir. Çalışmamızda diyastolik parametreler olan E, A, E/A, E/E' değerlerinde artış izlenmekle birlikte bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. EF değerlerindeki minimal artışa benzer olarak bu değerlerin de artması, steroide sekonder olarak akut dönemde sistolik fonksiyonların artmasının yanında, diyastolik fonksiyonların da artıyor olması olarak yorumlanabilir.

Strain ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirilmede yeni kullanıma girmiş bir tekniktir. Kişiye bağımlı hata olasılığı düşüktür. Yüksek tekrarlanabilirlik ve açıdan bağımsız olması sayesinde klinik kullanımının yaygınlaşabileceği tahmin edilmektedir (78).

Strain ekokardiyografinin konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerine göre hasta özelliklerinden az etkilenmesi ve hastalıklarda ilk günden itibaren daha hassas bilgi vermesi nedeniyle kullanımı artmaktadır. Çalışmamızda tedavi sonrası grupta LVGS anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur ($p<0,001$). RVS değerlerinde de yine artma saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,09$). Sol ventrikül strain rate parametrelerinde erken doluşu gösteren E dalgasında anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,001$) ancak diğer strain rate parametrelerinde ise anlamlı artış izlenmemiştir. Sağ ventrikül strain rate değerlerinde de anlamlı artış görülmemiştir. Bu durum yüksek doz steroid tedavisinin akut dönemde sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında anlamlı artışa neden olduğunu, sağ ventrikül fonksiyonlarında da artış meydana getirebileceği olarak yorumlanabilir. Bu sonuç, volüm artışına sekonder kontraktilite artışı olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda elde edilen bilgiler ışığında, yüksek doz steroid tedavisi kardiyak olarak kalp hızını azaltmakta, QTc aralığını kısaltmaktadır. Kalp hızı literatürle uyumlu

bulunmuştur ancak erişkinlerde yüksek doz steroidin QTc ye etkisi ile alakalı bilginiz dahilinde araştırma bulunmamaktadır ve bu çalışma sonraki çalışmalara ışık tutabilir.

Ekokardiyografik olarak elde edilen veriler incelendiğinde ise konvansiyonel ekokardiyografi teknikleri ile elde edilen verilerde artış saptanmış olup, bu artış anlamlı bulunmamıştır. Ancak strain ve strain rate verilerinde anlamlı artış olması bu çalışmanın en önemli bulgusunu oluşturmaktadır. Strain ekokardiyografinin diğer tekniklere göre daha çabuk ve hassas değişim göstermesi, çalışmamızda kullanılan diğer tekniklerde anlamlı olmayan artışlar gözlenirken, strain tekniğinde artışların anlamlı olması literatürle uyumludur ve strain ekokardiyografinin klinik kullanımda yaygınlaşmasının en önemli nedenlerinden birini yansıtmaktadır. Yüksek doz steroid tedavisinin akut dönemde sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında artışa neden olması dikkat çekici bir sonuçtur. Bu konuyla alakalı bilginiz dahilinde literatürde araştırma bulunmadığından direk olarak karşılaştırabileceğimiz veri bulunmamaktadır. Hasta sayımızın sınırlı ve popülasyonun geniş olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bu çalışma yüksek doz steroid tedavisinin erişkinlerde karşılaştırmalı ekokardiyografik olarak değerlendirilmesine yönelik ilk çalışmadır ve sonraki çalışmalara ışık tutabilir.

6. SONUÇLAR

- 1) Yüksek doz steroid tedavisi sonrasında beyaz küre ve platelet sayısında belirgin artış izlendi.
- 2) Tedavi sonrasında potasyum, kalsiyum ve magnezyum değerlerinde düşüş görüldü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 3) Tedavi sonrası kalp hızında anlamlı düşüş izlendi.
- 4) Tedavi sonrası QTc aralığında anlamlı kısalma izlendi.
- 5) Sol ventrikül duvar kalınlıkları ve çapları, sol atrium, sağ ventrikül ve sağ atrium çapları açısından anlamlı farklılık izlenmedi.
- 6) Sol EF ve sağ EF de tedavi sonrası hafif artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 7) Doppler ve doku Doppler incelemelerinde tedavi sonrası artış görüldü ancak anlamlı fark saptanmadı.
- 8) Sol ventrikül global strain ve sol ventrikül strain rate E dalgasında anlamlı artış izlendi.
- 9) Sağ ventrikül strain ve sağ ventrikül strain rate değerlerinde artış izlendi ancak fark anlamlı değildi.
- 10) Ekokardiyografik teknikler arasında erken dönemde ve hassas bilgi strain ekokardiyografi tekniği ile elde edildi.

KAYNAKLAR

1. Belmonte MA, Cequiere A, Roig-Escofet D. Severe ventricular arrhythmia after methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 13 1986: 477-479
2. Chikanza C, Fernandes L. Arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Br J Rheumatol* 30 1991:392-393
3. Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, Hisanaga S, Tanaka K. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 10 1990:231-236
4. Bocanegra TS, Castaneda MO, Espinoza LR, Vasy FB, Germain BF. Sudden death after methylprednisolone pulse therapy. *Ann Intern Med* 1981, 95:122
5. Gardiner PVG, Griffiths ID. Sudden death after treatment with pulsed methylprednisolone. *Br Med J* 1990, 300:125
6. Erstad BL. Severe cardiovascular adverse effects in association with acute, high-dose corticosteroid administration. *DICP* 1989 Dec, 23:1019-1023
7. Guillén EL, Ruíz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high-dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis.* 1998 Jul, 32:E4
8. Kumari R, Uppal SS. First report of supraventricular tachycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy, with a brief review of the literature. *Rheumatol Int.* 2005 Nov;26:70-73. Epub 2005 Feb 23.
9. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004, 90:859.
10. Ozen S, Tokgozoglu L, Saatci U. Are late potentials operative in arrhythmias following methylprednisone pulse therapy. *International Journal of Cardiology* 36 1992, 234-235
11. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Yasaki T. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol.* 1988 Jan,2:29-31.
12. Akikusa, JD, Feldman MB, Gross GJ, Silverman ED, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics*, 2007;119:e778-82 EPUB 2007 Feb16.

13. Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko and Lubert Stryer. *Biochemistry* (2002) W. H. Freeman and Co.
14. Kayaalp SO. Kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. *Tıbbi Farmakoloji* (10. baskı). Hacettepe Taş Kitabevi.2002:1221-1251.
15. Uruc F, Verit A. Konjenital adrenal hiperplazi ve erkek infertilitesi. *Androloji Bülteni* 2014, 16:182-185
16. Erdoğan G. Adrenal korteks. Selahattin Koloğlu(ed). *Endokrinoloji ve Temel Klinik Medical Network*. 1996:533-573.
17. Dogan P. Biosynthesis of steroids. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005, 1(3):8-13
18. Ökten A, Kalyoncu M. Glukokortikoidlerin hücresel etki mekanizmaları ve glukokortikoid rezistansı. *T Klin Pediatri* 2003, 12:132-137.
19. Christ M, Douwers K, Eisen C, Bechtner G, ve ark. Rapid effects of aldosterone on sodium transport in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995, 25:113-117.
20. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M, Bobik A, Funder JW. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca^{2+} in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995, 76:973-979.
21. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; synthesis and actions of adrenocortical hormones in: *The Pharmacological Basis of Therapeutics, Gilman AG (ed), 9 th Edition, McGraw-Hill Company, Printed in USA, 1996: pp 1459-1485.*
22. Vivian HTJ. Adrenal Cortex Physiology. In: *Clinical Endocrinology* (2nd ed). Wolf. 1994: 2-12.
23. Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983, 309:21.
24. Sterioff S, Orringer MB, Cameron JL. Colon perforations associated with steroid therapy. *Surgery* 1974, 75:56.
25. Dandona P, Junglee D, Katrak A, Fonseca V, Havard CW. Increased serum pancreatic enzymes after treatment with methylprednisolone: possible evidence of subclinical pancreatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291 1985: 24
26. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991, 114:735.

27. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001, 3:17.
28. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012, 169:491.
29. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986, 104:648.
30. Crilly R, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 1978, 71:733.
31. Gravanis A, Margioris AN. Pharmacology of glucocorticoids: an overview. In: Margioris AN, Chrousos gp (eds). *Adrenal Disorders*. Humana Pres. 2001, 59-70.
32. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, et al. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2005, 32:863.
33. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004, 145:1835.
34. Crews SJ. Adverse Reactions to Corticosteroid Therapy in the Eye. *Proc R Soc Med* 1965, 58:533.
35. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, et al. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004, 111:244.
36. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007, 157:142.
37. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, et al. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer* 2001, 85:683.
38. Özsoylu Ş. High dose intravenous metylrednisolone for Kassabach-Merrit syndrome. *Eur J Pediatr* 1989, 148:403-405.
39. Miller JJ. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in rheumatic disease of children. *Pediatrics* 1980, 65:989-994.
40. Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy. *Arch dermatol* 1996; 132: 1499-1502
41. Pentikainen PJ. Pharmacological aspects of corticosteroid pulse therapy. *Scand J Rheumatol* 1984, (suppl 54): 6-9.

42. Nashel DJ. Is atherosclerosis a complication of long term corticosteroid therapy? *Am J Med* 1986, 80:925-929.
43. Garrett R, Paulus H. Complications of intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Arthritis Rheum.* 1980, 23:677
44. Thompson JF, Chalmers DHK, Wood BFM, Kirkham SR, Morris PJ. Sudden death following methylprednisolone pulse therapy. *Transplant Proc* 1983, 36:594-595.
45. Jain R, Bali H, Sharma VK, Kumar B. Cardiovascular effects of corticosteroid pulse therapy: a prospective controlled study on pemphigus patients. *International Journal of Dermatology* 2005, 44:285-288.
46. Ahmad AK, Vasavada BC, Sacchi TJ, Khan IA. Fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *American Journal of Therapeutics* 2001, 8:303-305.
47. Kucukosmanoglu O, Karabay A, Ozbarlas N, Noyan A, Anarat A. Marked bradycardia due to pulsed and oral methylprednisolone therapy in a patient with rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron.*1998, 80:484.
48. Tecklenberg PL, Mullin EM, Stinson EB, Morrow AG. The effects of massive doses of methylprednisolone on myocardial contractility and peripheral vascular resistance. *Am Heart J.* 1973, 85:216-226.
49. Fredman MD, Schocket AL, Chapel N, Gerber JG: Anaphylaxis after intravenous methylprednisolone administration. *JAMA* 1981, 245:607-608.
50. Anzai Y, Nishikawa T. Heart rate responses to body tilt during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991, 73:385-390.
51. Wagner, GS. *Marriott's Practical Electrocardiography* (11th edition), Lippincott Williams & Wilkins 2007
52. Feigenbaum H. History of echocardiography. In: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. *Feigenbaum's echocardiography. 6th ed*: Lippincott Williams Wilkins, 2005:1-11.
53. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Transthoracic echocardiography: M-mode, two-dimensional, and three-dimensional. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. *The echo Manual*: Lippincott Williams Wilkins, 2006:7-28.
54. Feigenbaum H. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle. In: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. *Feigenbaum's echocardiography. 6th ed*: Lippincott Williams Wilkins, 2005:1-11.

55. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005, 18:1440-1463.
56. Cahill JM, Horan M, Quigley P, Maurer B, McDonald K. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail*. 2002, 4:473-478.
57. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of systolic function and quantification of cardiac chambers. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. *The Echo Manual*: Lippincott Williams Wilkins, 2006:109-119.
58. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of diastolic function and diastolic heart failure. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. *The Echo Manual*: Lippincott Williams Wilkins, 2006:121-142.
59. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995, 26:357-366.
60. Rychik J, Tian ZY. Quantitative assessment of myocardial tissue velocities in normal children with Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol*. 1996, 77:1254-1257.
61. Roberson DA, Cui W, Chen Z, Madronero LF, Cuneo BF. Annular and septal Doppler tissue imaging in children: normal z-score tables and effects of age, heart rate, and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007, 20:1276-1284.
62. Dragulescu A, Mertens LL. Developments in echocardiographic techniques for the evaluation of ventricular function in children. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103:603-614.
63. Powell BD, Espinosa RE, Yu CM, Oh JK. Tissue Doppler imaging, strain imaging, and dyssynchrony assessment. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. *The Echo Manual*: Lippincott Williams Wilkins, 2006:81-99.
64. Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, De Chiara B, Negura D, et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009, 7:8.

65. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004, 17:788-802.
66. Kazuaki Negishi, Tomoko Negishi, Koji Kurosawa, Krasimira Hristova, Bogdan A. Popescu, Dragos Vinereanu, Satoshi Yuda, Thomas H. Marwick. Practical Guidance in Echocardiographic Assessment of Global Longitudinal Strain *JACC: Cardiovascular Imaging* 2015, 8:4.
67. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006, 47:1313-1327.
68. Dağdeviren B. Strain görüntüleme. Eds: Erol Ç, Özkan M, Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. *MN Medikal*, 2007:71-94.
69. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004, 17:1011-1020.
70. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002, 40:723-730.
71. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2003, 107:2446-2452.
72. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation.* 2004, 110:3808-3814.
73. Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, et al. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation.* 2004, 110:1473-1476.
74. Singh RG, Kassir M, Roistacher N, Lerman BB, Kligfield P. Acceleration of atrioventricular conduction during corticosteroid therapy. *Am Heart J.* 1993 May, 125(5 Pt 1):1432-1434.

75. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. How to obtain a good echocardiography examination: ultrasound physics, technique, and medical knowledge. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. *The Echo Manual*: Lippincott Williams Wilkins, 2006:1-6.
76. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W, American Society of Echocardiography's N, Standards C, Task Force on Chamber Q, American College of Cardiology Echocardiography C, American Heart A, European Association of Echocardiography ESoC. Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2006, 7:79-108.
77. Basilico FC, Folland ED, Karaffa S, Tow DE, Parisi AF. Non-invasive measurement of left ventricular function in coronary artery disease. Comparison of first pass radionuclide ventriculography, M-mode echocardiography, and systolic time intervals. *British Heart Journal* 1981, 45:369-375.
78. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal* 2016. Apr 14, 37:1196-1207