

142725

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BOLUS VE İNFÜZYONEL OLARAK
UYGULANAN 5-FLUOROURASİL'İN
KARDİYAK YAN ETKİLERİNİN EKG,
EKOKARDİYOĞRAFI VE TROPONİN I
ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.Ahmet Murat GENÇER

TEZ DANIŞMANI: Yard.Doç.Dr. İlhan ÖZTOP

UZMANLIK TEZİ

İzmir, 2004

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE BAŞLIK VE ÖZET	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-33
MATERYAL VE METHOD	34-36
SONUÇLAR	37-43
TARTIŞMA	44-46
KAYNAKLAR	47-65

TABLO LİSTESİ

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri	38
Tablo2. Troponin I sonuçları.	39
Tablo3. Düzeltilmiş Q-T max ve Q-T dispersiyon sonuçları.	40
Tablo4. Hastaların ekokardiyografi bulguları.	43



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fluoroprimidinlerin kimyasal yapısı	4
Şekil 2. Adjuvan kemoterapi alan 61 yaşındaki bir erkek hastanın ilk siklus ve son siklus arasındaki QT dispersion değişimini gösteren örnek EKG analizi	41
Şekil 3. Tüm grubun sikluslar boyunca QT dispersion değişimi	42



KISALTMALAR

CAP: Capecitabine.

CPT-11: İrinotekan.

DPD: Dihidropirimidin dehidrojenaz.

5FdUMP: 5-Floro-2deoksiüridin monofosfat.

5-FU: 5-Fluorourasil.

FUdr: 5-fluoro-2-deoksiflurodine.

FUPA: α -floro-üredopropiyonik asit.

FUTP: Fluorouridine triphosphate.

5FdUTP: 5-Floro-2deoksiüridin trifosfat

İVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı.

mTFH: N5,10-metilentetrahidrofolat.

QT-d: QT dispersiyonu.

RR: Ribonükleosid redüktaz.

TNI: Troponin I.

TS: Timidilat sentetaz.

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca değerli katkılarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Hale AKPINAR olmak üzere tüm hocalarıma, ayrıca tez çalışmamdaki katkı ve yardımlarından ötürü tez danışmanım Yard.Doç.Dr. İlhan ÖZTOP'a, ekokardiyografi çekimleri sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Taha OKAN'a, tüm uzmanlık eğitim döneminde dayanışma içinde olduğum asistan ve hemşire arkadaşlarıma ve bu günlere dek hayatın her zorluğunda yanımda olan aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ahmet Murat GENÇER



ÖZET

Bu çalışmada bolus+infüzyonel olarak uygulanan 5-fluorourasil/folinik asid (LV5FU2) tedavisinin kardiyak yan etkilerinin ekokardiyografi, plazma troponin I düzeyi ve Q-T dispersiyonu ölçümü gibi non invaziv yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gastrointestinal sisteme ait kanserleri nedeniyle LV5FU2 kemoterapisi uygulanan 28 hasta 12 siklus kemoterapi boyunca prospektif olarak izlenmiştir. Plazma troponin I düzeyi ölçümü ve elektrokardiyografi (Q-T dispersiyonu için) tetkiki tedaviye başlamadan önce, ilk siklusun 24. saatinde, 6. siklusa kadar her siklus öncesinde ve kalan 6 siklus boyunca da her üç siklusta bir yapılmıştır. Komplet, M-mod, 2D ve Renkli Doppler ekokardiyografi incelemesi ise tedaviye başlamadan önce ve tedavinin birinci, altıncı ve onikinci sikluslarında yapılmıştır.

Ekokardiyografik incelemelerde tedavi boyunca hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Benzer şekilde plazma troponin I ölçümleri de tüm hastalarda ve tüm ölçümlerde normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak, tedavi öncesi Q-T dispersiyonu ölçümleri normal sınırlardayken, tedavinin 24. saatinde anlamlı oranda Q-T dispersiyonu artışı saptanmış ve bu artış sonraki sikluslarda artarak devam etmiştir ($p<0.05$).

5-fluorourasil temelli tedavi alan hastalarda malign aritmiler gibi ciddi olaylara neden olabilen Q-T dispersiyonundaki artışa ilişkin daha ileri incelemelerinin yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

SUMMARY

THE EVALUATION OF CARDIOTOXICITY OF A COMBINED BOLUS PLUS INFUSIONAL 5-FLUOROURACIL/FOLINIC ACID TREATMENT BY ECHOCARDIOGRAPHY, PLASMA TROPONIN I LEVEL, AND ELECTROCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL SYSTEM CANCERS

Objective: To evaluate the cardiotoxicity of LV5FU2 regimen (bolus plus infusional 5-Fluorouracil/Folinic acid) treatment by non-invasive methods such as echocardiography, plasma troponin I level, and Q-T dispersion on ECG.

Patients and Methods: Twenty-eight patients with gastrointestinal cancer who received LV5FU2 chemotherapy were evaluated prospectively during the 12 cycles of chemotherapy. Plasma TnI assay and ECG recordings analysis were performed before the first cycle, at 24h, and before each cycle until cycle 6 and every three cycles thereafter. A complete M-mode, 2D and color Doppler echocardiogram was performed at baseline and at the first, third and sixth months of the treatment.

Results: Echocardiography did not show any significant change of both systolic and diastolic functions. Also TnI measurements were found below the detectable level in all patients and in all measurements. Meanwhile, a significant prolongation of QTc and of Q-T dispersion was observed early with the administration of chemotherapy at 24 h of chemotherapy. This event persisted and became more important during all the duration of chemotherapy ($p < 0.05$).

Conclusions: The clinical implication of this finding as a predictive factor for subsequent events such as malignant arrhythmias in patients taking 5-fluorouracil-based chemotherapy need longer follow-up and further detailed evaluations.

Key words: 5-fluorouracil, cardiotoxicity, echocardiography, troponin I, Q-T dispersion.

GİRİŞ

Prospektif çalışmalarda 5-fluorourasil (5-FU) tedavisi sırasındaki kardiyak yan etki insidansı %1.6-%8 arasında değişmektedir (1-4). İnsidans kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre 10 kat daha fazladır (%15.1'e karşı %1.5) (5). Kardiyak toksisite sıklıkla ST segment değişiklikleriyle ilişkili angina veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu şeklinde izlenirken, miyokard infarktüsü, ritm bozuklukları ve ani ölüm de rapor edilmiştir (1-6).

ST segment değişiklikleri tedavi bitiminden sonra hemen düzelirken, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu tedavinin tamamlanmasından sonraki 6 ay içerisinde normale dönmektedir. 5-FU tedavisine sekonder gelişen kardiyak yan etkiler geri dönüşümlü olup şiddetli miyokard hasarı ve ölüm nadiren görülür (6, 7). Ciddi ve geri dönüşümsüz kardiyak olay riskinin yükseldiği, erken kardiyak değişiklikleri gösteren pek çok yöntem vardır. Monoklonal antimiyoisin antikor görüntülemesi (8, 9), kardiyak otonomik fonksiyon (10) çalışmaları ve endomiyokardiyal biyopsi (11) bu yöntemlerdendir. Bu yöntemler, kompleks olmaları ve yüksek maliyetleri nedeniyle günlük klinik pratikte sınırlı kullanım alanı bulmaktadır.

Troponin I kalp dokusunun özgün bir proteindir. Troponin I'nın serumda düzeyinin yükselmesi hafif miyokardiyal hasar dahil kardiyak zedelenmenin erken duyarlı ve özgün bir belirteçidir (12). Bu yapısal hücre proteini akut koroner sendromlu (13) hastalarda, koroner anjiyoplasti sonrası (14), kalp yetmezliğinde (15), akut miyokardit (16), akut konvensiyonel kalp kası hücre nekroz markırlarının negatif olduğu klinik durumlarda kanda tespit edilir (17).

EKG kalp kasındaki elektriksel potansiyel değişikliklerin vücut yüzeyine yerleştirilen elektrodlarla kağıda kaydedilmesi esasına dayanır. Kardiyak ritm ve miyokard iskemisini göstermede yararlıdır. Q dalgası ile T dalgasının sonundaki aralık depolarizasyonun başlangıcından kardiyak kasının repolarizasyonun sonuna kadarki zamanı yansıtır. QT mesafesindeki farklılık (QT dispersiyonu gibi) normalden büyük olduğunda miyokardın farklı bölgelerindeki fonksiyonel heterogeniteyi gösterir. QT dispersiyonunun sağlıklı kişilerde, diyabet ve miyokard infarktüsli hasta gruplarında aritmi oluşması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18). QT dispersiyonunun ayrıca diyabet (19-21) ve miyokardiyal infarktüsli (22) hasta gruplarında mortalitenin bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

Ekokardiyografi kardiyak yapıları göstermede invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Bilgisayar yardımıyla sistolik ve diyastolik fonksiyonların ölçülmesinde ve gözlenmesinde kullanılır. Bu amaçla günlük klinik pratikte çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

5-FU yüksek dozlarda ve uzun infüzyonlarda uygulandığında bolus uygulanan rejimlere göre kardiyak toksisitesi daha fazladır (1, 6). De-gramont rejimi olarak bilinen (leukoverin+5-FU), düşük hematolojik ve gastrointestinal yan etki profili nedeniyle tercih edilmektedir. Bu çalışmada, bu tedavi rejiminin kardiyak etkilerini fizik muayene, EKG, Ekokardiyografi ve serum troponin I düzeyi ölçümü gibi invaziv olmayan metodlarla araştırılmıştır.

GENEL BİLGİ

FLUOROPİRİMİDİNLER

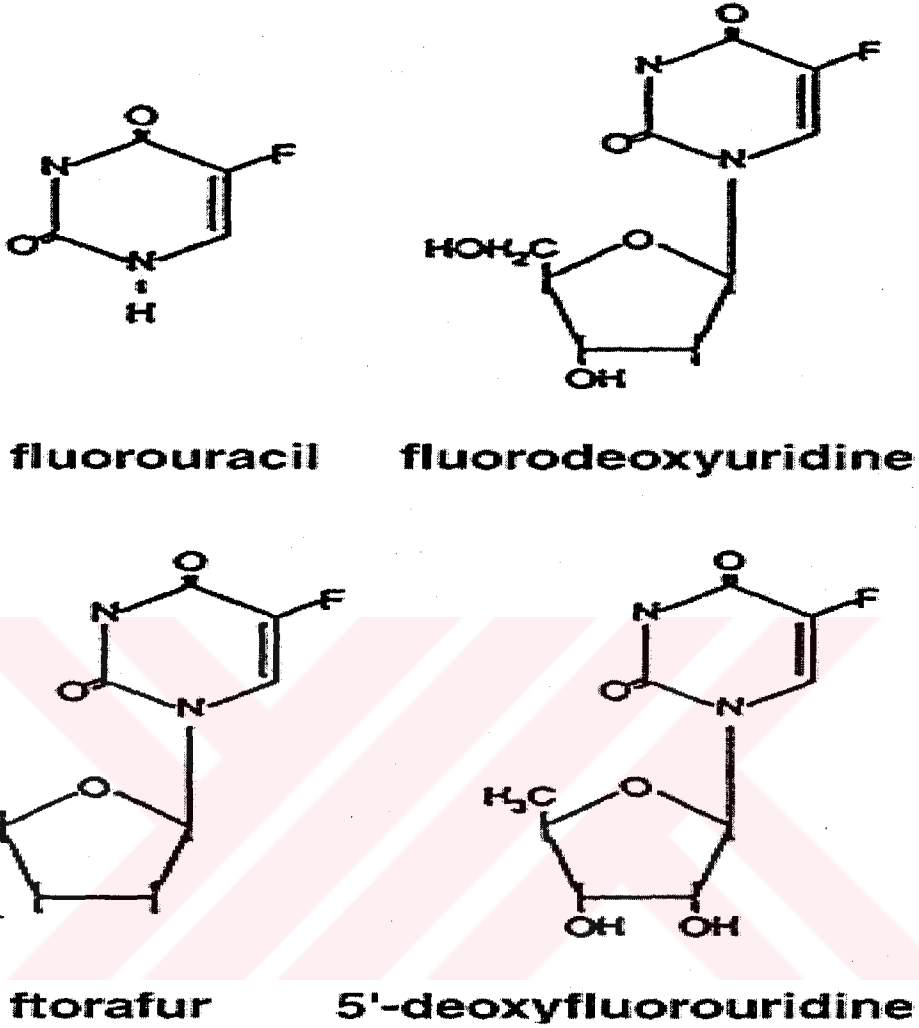
Fluoropirimidinler antimetabolit grubunda yer alan kemoterapötik ajanlar olup, pirimidin analogu olarak etki gösterirler. Başta gastrointestinal sistem kanserleri olmak üzere pek çok tümörün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fluoropirimidinlerin en önde geleni 5-fluorourasil (5-FU) olup, fluorodeoksiuridin, capecitabine (CAP), Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) enzimini inhibe eden ilaçlar (UFT FTO + Urasil) enilurasil ve S-1 (FTO+5-kloro-2, 4 dihidroksipiridin+potasyum oksanat) bu grupta yer almaktadır. Fluoroprimidinlerin kimyasal yapısı şekil 1'de gösterilmiştir. 5-Fluorourasil'de pirimidin halkasının 5. karbon halkasındaki Hidrojen atomu yerine Fluorine atomu gelmiştir. Fluoroprimidinlerin deoksiribonükloside türevi 5-fluoro-2-deoksifluorodin'in (5-FdUrd; Floxuridine) klinikte kullanımı normal dokularda ve tümör dokusunda kısa sürede elimine olmasından ötürü sınırlıdır. Pratikte bu ürün hepatik arter infüzyonlarında kullanılmaktadır. Ftorafur ve 5-deoksifluoroüridine türevleri ise 5-FU'nun öncül ilaçları olup oral olarak kullanılmaktadır (23).

5-FU'nun öncül ilaçlarının en önemli avantajları oral olarak kullanılabilmesidir. Gastrointestinal emilimleri çok iyi olup karaciğerde ve tümörün içinde enzimlerle 5-FU'e dönüştürülür. Böylece intravenöz uygulama ile kıyaslandığında hem tümör hücreleri uzun süre ilaca maruz kalmakta, hem de insan vücudunun daha düşük dozda ilaca maruz kalması nedeniyle toksisite de azalmaktadır.

Yıllar içinde efektif fluoropirimidin ilaçları sentezlenmesi için uğraşılmıştır. 5-FdUrd ilk ürün olup karaciğerde 5-FU'dan daha fazla metabolize edilir bu yüzden kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında efektif olarak kullanılır (23). Torafur [(FTO, 1- (2-Tetrahidrofuril)-5-Fluorourasil, tegafur veya Futraful ve 5-fluoroüridin (5'd 5-FUrd, doksifluridin veya futraful)] 2. jenerasyon fluoropirimidin grubu ilaç olarak kullanıma girmiştir.

3. Jenerasyon fluoropirimidin grubu ilaçlar ise, enzimlerle aktive olmuş ilaç öncülü Capecitabine ve DPD enzimini inhibe eden ilaçlar (UFT FTO + Urasil) enilurasil, S-1 (FTO+5-kloro-2, 4 dihidroksipiridin +potasyum oksanat) ve BOF- A2)'dır.

Şekil 1. Fluoropirimidinlerin kimyasal yapısı.



Capecitabine:

N4 -Pentilokarbonil- 5-Deoksi- 5-Fluorosistidin olan Capecitabine veya ticari ismiyle Xeloda, 1990 yılında Japonya’da bulunmuş olup, oral olarak kullanılan bir ajandır (24). Oral alımından sonra, Capecitabine gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir (25,26). Bu sebepten ötürü diyare oluşmaz. 3 basamakta 5-FU’e dönüştürülür. Birinci adımda, CAP hepatik karboksil esteraz enziminin etkisiyle 5-deoksi- 5-fluorosistidine (5-dFCR), ikinci adımda sistidin deaminaz enzimiyle 5-dFCR deamine edilip 5 d -5-FUrd bileşiği oluşur. Üçüncü adımda ise oluşan bu metabolit tümör hücrelerinde normal hücrelerden daha aktif olan timidin fosforilaz enzimiyle 5-FU’ya dönüşür. Böylece fazla miktarda 5-FU tümör dokusuna ulaşırken normal dokulara az miktarda 5-FU ulaşmış olur (27).

UFT ve Orzel:

Japon araştırmacılar FTO'nun terapötik indeksini artırmak için özel bir formölasyon hazırlayıp FTO ve urasilin 1: 4 oranında karıştırılmasıyla UFT'yi ürettiler (28). Urasil 5-FU katabolizmasında modölator olarak görev yapar. Urasil, 5-FU ile DPD'ye bağlanmak yarışarak FTO formundaki 5-FU'nun DPD tarafından parçalanmasını önler. Böylece hem 5-FU yavaş salınır ve geç parçalanır. Bunun sonucunda aktif metabolitleri belli bir miktarda oluşurken inaktif ve toksik metabolitlerinin miktarı azalır (29). Oral UFT tedavisi sonucunda 5-FU'nun yarılanma ömrü uzamış olur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek ve uzun süreli 5-FU'in terapötik kan seviyesi sağlanıp özellikle mide, kolon ve meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur. En önemli toksisitesi diyare, bulantı ve kusmadır.

S-1:

S1, 1996 yılında Japon bilim adamları tarafından FTO'ya bağlı oluşan yan etkileri daha az 5-FU, FTO ve 5-kloro-2, 4 dihidropiridin (CDHP; Gimestat) ve potasyum oksanat (OXO; otastat) geliştirildi. CDHP ve OXO'nun anti-tümöral etkinliğı olmayıp 5-FU'in modölatorü olarak görev yaparlar. CDHP, DPD'nin potent ve geri dönüşümlü inhibitörü olup dolaşımda 5-FU konsantrasyonunu attırır. İn vitro ortamda CDHP urasilden 180 kat daha potentir. OXO çeşitli mekanizmalarla FTO'nun gastrointestinal toksisitesini azaltır (30).

5-Fluorourasil:

5-Fluorourasil'in kanser tedavisinde kullanımı fare hepatoma hücrelerinin urasil'i normal intestinal hücrelerden daha etkin kullandıklarının gözlenmesi ile başlamıştır (31). Bu gözlem urasilin kanser kemoterapisinde potansiyel bir ajan olduğunu ortaya koymuştur. 5-FU ilk olarak 1957 yılında Wisconsin Üniversitesinde Dr.Heidelberg ve Dr. Ansfield tarafından bulunmuştur (32). Bunun ardından hızla başta gastrointestinal sistem tümörleri olmak üzere meme, baş-boyun ve over'in epitelyal tümörlerinde hem tek başına hem de kombinasyon kemoterapi rejimlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Parenteral uygulamalar dışında, intraperitoneal olarak da uygulanabilir. Ayrıca bazı malign ve premalign deri hastalıklarında da topikal olarak kullanılmaktadır (31,32).

5-fluorourasilin hücre içi metabolizması ve etki mekanizması:

5-FU 'in sitotoksik etkisini gösterebilmesi için hücre içinde aktive olması gereklidir. 5-FU hücre içine kolaylaştırılmış uracil taşıma sistemiyle alınır. 5-FU hücre içine alındıktan sonra timidin fosforilaz enzimiyle 5-fluoro-2-deoksiflurodine (FUdr) dönüştürülür. Oluşan FUdr metabolitinin timidin kinaz enzimiyle fosforilasyonu sonucu aktif 5-FU ürünü olan 5-Floro-2 deoksiüridin monofosfat (5FdUMP) oluşur. Başka bir alternatif yolda ribonükleosid redüktaz (RR) enzimi ile floroüridin difosfatın fluorodeoksiüridin difosfata dönüşümüdür. Daha sonra oluşan bu üründen pirimidin mono fosfat kinaz enzimiyle 5 Fd UMP sentezi gerçekleşir. Oluşan bu metabolit, N5,10-metilentetrahidrofolat (mTHF) ve timidilate sentetaz (TS) ile birleşerek kovalent bir kompleks oluşturur (33). Böylece TS enzimiyle 5 FdUMP 'dan timidin monofosfat oluşması engellenir. Timidin sentetazın inhibisyonu deoksi timidintrifosfatın azalmasına neden olur. Bu durum DNA sentezini bloke ederek hücre bölünmesini durdurur.

5-FU sırasıyla üridin fosforilaz ve üridin kinaz enzimleriyle fluorüridin monofosfata dönüşür. Orotate fosforibozil transferaz enzimi varlığında 5 FU direkt olarak floroüridin monofosfata dönüşür. Bu metabolit önce Floroüridin difosfata ve son ürün olarak floroüridin trifosfata dönüşür. Oluşan floroüridin trifosfat metaboliti nükleer RNA içine inkorpore olarak hatalı ribonükleik asitler oluşturmaktadır.

5-FU etkisinin temel mekanizmalarından biride timidilat sentetazın Fd UMP ile inhibisyonudur. Hücre içindeki mTHF düzeyi, 5FdUMP ve timidilate sentetaz üçlü kompleksinin stabilizasyonunda ve timidilate sentetaz enzim inhibisyonunun devamında önemlidir. Hücre içi indirgenmiş folat havuzunun azalması pek çok hücre kültürlerinde üçlü kompleks TS-FdUMP-folat oluşumunu önler (34). Farmakolojik konsantrasyonlarda Leukoverin, hücre içi metiltetrahidrofolat düzeylerini arttırarak 5-FU'in timidilat sentezi üzerine olan inhibisyonunu arttırır. Randomize klinik çalışmalarda, ileri evre kolorektal kanserlerde bolus 5-FU tedavisine Leukoverin eklenmesiyle 5-FU tedavisine verilen cevap oranının artırdığı gösterilmiştir (35,36). Ancak yaşam süresine katkısı sadece 2-3 ay kadardır.

Bu etki mekanizmalarının yanında 5-FU'un DNA'ya inkorporasyonu, DNA yapısına olumsuz etkisi, 5-FU nükleotid şekerleri oluşturması, uracil fosfotaz enziminin bloke edilmesiyle uracil kullanımının engellenmesi ve kromozomlarda kırık ve delesyonlar oluşturması 5-FU'in diğer etki mekanizmalarındandır (37).

Son yıllarda yapılan çalışmalar sürekli infüzyonla düşük doz 5-FU uygulanmasının primer olarak sitotoksik etkisini TS hedefi üzerinden, bolus uygulanan 5-FU uygulanmasının primer olarak sitotoksik etkisini RNA inkorporasyonu üzerinden sağladığı düşünülmektedir (38-40).

5-fluorourasil'e direnç mekanizmaları:

5-FU'nun sitotoksik etkisini pek çok safhada göstermesi, aktive olması için çok sayıda metabolik yola gereksinim duyması nedeniyle deneysel ve klinik olarak çok sayıda direnç mekanizması mevcuttur (34,41). 5-FU direncinden sorumlu olan mekanizmalar, timidin veya üridin kinaz, timidin veya üridin fosforilaz ve oratat fosforibozil transferaz enzimlerinin aktivitesindeki azalmalar veya delesyonlardır. Artan katabolik enzim aktiviteleri (asit ve alkali fosfat, dUTP hidrolaz ve DD) sonucu FUTP, FdUMP ve FdUTP hücre içi birikimi azalır. Sistidin trifosfat sentetaz aktivitesinin artması sonucu oluşan sistidin fosforilaz trifosfatın hücre içi konsantrasyonunun artması sonucu üridin kinaz seviyeleri azalır. Üridin kinazın hücre içi konsantrasyonunun azalması, 5-FU'nin ribonükleotid formlarına metabolizmasını azaltarak 5-FU'nin DNA ve RNA'nın içine inkorpore olmasını engeller (41,42).

Bir diğer mekanizmada indirgenmiş folat substratı 5-10 mTHF 'in rölatif eksikliği, FdUMP'nin timidilat sentezi üzerindeki sitotoksik etkisini engellerler. Bunun nedenleri arasında indirgenmiş folat düzeyinin hücre dışında azlığı, membrandan hücre içine taşınan indirgenmiş folatın azalması ve azalan folipoliglutamit aktivitesinin poliglutamizasyonu azaltması sayılabilir (43).

5-FU rezistansında en çok saptanan direnç mekanizması hedef enzim TS aktivitesindeki değişimlerdir. TS genindeki protein kodlayan bölgedeki nokta mutasyonları 5-FU'nun metaboliti olan FdUMP'nin TS'ye bağlanma eğilimini azaltır (44). İn vitro, in vivo ve klinik model sistemlerinde TS düzeyi, TS proteini ile 5-FU kemosensitivitesi arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Yüksek konsantrasyonda TS sahip hücre dizilerinde ve tümörlerde 5-FU'e yüksek oranda direnç vardır. TS genindeki değişikliklerle hücre içindeki TS protein içeriğini artırır. Cisplatin ve Doxorubicin rezistan olan hücre dizilerinde TS gen transkripsiyonunun artışına bağlı olarak TS miktarının artmasıyla 5-FU'ya karşı direnç gelişir (45). Pek çok in vivo ve in vitro model sistemlerinde 5-FU ve diğer

spesifik TS inhibitörleri kullanıldıktan sonra artan TS geni transkripsiyonuyla TS enzim aktivitesi artar (34,46,47). Klinik çalışmalarda çift tümör doku biyopsilerinde tedaviden önce ve 5-FU tedavisi sırasındaki eksprese edilen TS düzeylerinin arttığı saptanmış. İlaç alınımından sonraki TS protein yapımının indüklenmesi geçici düzenleyici mekanizması vasıtasıyla olmaktadır. Buradan da anlaşılağı üzere ilaç direncinin gelişmesinde temel mekanizma TS gen ekspresyonunun artmasıdır.

5-fluorourasil'in klinik kullanım alanları:

5-FU sentetik pirimidin antimetaboliti olan sitotoksik bir ilaçtır. Tek ajan olarak kullanıldığında cevap oranı %10-%30 arasındadır (34). 5-FU başta gastrointestinal sistem olmak üzere meme, baş-boyun ve over'in epitel tümörlerinde etkilidir. Metotraksat, Cisplatin, CPT-11 (İrinotekan) gibi antineoplastik ilaçlar, interferon gibi sitokinler ve leukoverin gibi bazı ajanlar, 5-FU ile birlikte kullanıldığında biomodülasyon yolu ile bu ilacın etkinliğini belirgin olarak arttırmaktadır. Bu yüzden 5-FU sitotoksik etkisini arttıran Folinik asit (Leukoverin) ile birlikte kullanılmaktadır (32,48).

5-FU açısından kolon kanseri en önemli endikasyonlarından birisidir. Metastatik olmayan kolon kanserinde Leukoverin ile, metastatik kolon kanserinde İrinotekan başta olmak üzere kombine tedavilerde, pankreas kanserinde gemcitabine ile birlikte kullanılır. Ancak özefagus, mide, safra kesesi ve pankreas tümörlerindeki yararı kolon kanserindeki kadar belirgin değildir. Baş-boyun tümörlerinde Cisplatin ile kombine edilerek, meme kanserlerinde kombinasyon rejimlerinde 5-FU kullanılmaktadır. Ayrıca derinin malign ve premalign lezyonlarında topikal olarak kullanılmaktadır (32,49).

5-fluorourasil'in kullanım şekli ve metabolizması:

5-FU, 250 mg, 500 mg ve 1gr'lık ampüller halinde kullanıma sunulmuştur. Oda ısısında ve ışıktan korunarak uzun süre sağlıklı bir şekilde saklanabilir. İlaç eğer +15 derecenin altında saklanırsa kristalleşme görülebilir. Bu kristaller, preparatın su banyosunda 60 C'ye ısıtılması ve çalkalanmasıyla eritilebilir ve bu yöntemle ürünün kalitesi bozulmaz. Enjeksiyon öncesi vücut ısısına gelmesi için beklenir.

5-FU IV bolus veya sürekli IV infüzyon şeklinde uygulanır. Dağılım hacmi oldukça geniştir. 5-FU, kolaylıkla dokulara, beyin omurilik sıvısına ve asit ve plevral efüzyon gibi hücre dışı üçüncü boşluklardaki sıvı birikimine diffüze olur. IV bolus infüzyonu (370-720mg/m²) sonrası hemen pik konsantrasyonuna ulaşır (300Um-1Mm). Metabolik atılımı oldukça hızlıdır. Ortalama yarılanma süresi 8-14 dakikadır. 5-FU 'nun plazma düzeyi 2 saat içinde ortalama sitotoksik etki düzeyi olan 1µM düzeyinin altına iner. Ana ilacın ortalama %10 'u idrarla atılır. 5-FU, DPD enzimi ile dihidroflorourasile dönüştürülerek inaktive edilir (50). Kalıtsal DPD enzim eksikliği olanlar 5-FU içeren kemoterapilerle tedavi edildiklerinde yaşamı tehdit edici ve öldürücü yan etkilere maruz kalırlar (51,52). Normalde sağlıklıları problemsiz olan hastalar bu doğumsal metabolizma bozukluğunda 5-FU kemoterapisine şiddetli reaksiyon verirler. DPD eksikliği otozomal resesif olarak kalıtsal geçer. Kanser hastalarının ortalama %3-5'inde bu farmakogenetik sendrom gelişir. Bu enzim en fazla karaciğerde eksprese olmakla birlikte sindirim sisteminde ve periferik lenfositlerde bulunur. Dihidroflorourasil daha sonra dihidropirimidinaz enzimi ile α-floro-üredopropiyonik asite (FUPA) dönüşür. Ardında β-alanin sentetaz CO₂ ve amonyakı uzaklaştırarak geri dönüşümsüz α-floro-β-alanin oluşumunu katalizler. 5-FU ve katabolitleri safra yolu ile enterohepatik dolaşıma katılır ve vücuttan uzaklaştırılır.

5-FU'nun toplam vücut klirensi doz artımı ile azalır. Veriliş yoluna bağlı olarak belli bir dozdan sonra linear ilişkiden uzaklaşır. Bu sebepten ilacın plazma düzeyini belirlemek veya yüksek dozlarda ciddi toksisite riskini belirlemek zordur.

İntermittant IV infüzyonla uygulanmasında 1000 mg/m²/gün 5-FU 5 gün süre ile verilmekte ve bu periyodlar 28 günde bir tekrarlanmaktadır. Bazı rektal karsinom vakalarında ise RT ile eş zamanlı 225 mg/ m²/ gün dozunda uygulanabilmektedir (53,54).

İntravenöz bolus tedavisi ise çok şiddetli toksik etkileri nedeniyle çeşitli modifikasyonlarla uygulanmaktadır. Bu modifikasyonlardan biri 5-FU'i günde 350-425

mg/m² yada 12 mg/kg dozda 5 gün uygulamaktır. Ancak hastanın performansı iyi olmalı, ishali ve mukoziti olmamalıdır. Tedavi 4-5 hafta aralarla yinelenir.

Bir diğer modifikasyon ise 5-FU'ı haftada bir gün bolus şeklinde vermektir. Her iki uygulama şeklinde de dozlar modifiye edilebilir ve hasta yakından izlenerek toksik belirtiler ortaya çıkarsa gerekli tedaviler uygulanır (54). İlk 4 haftadaki doz mümkünse örneğin 20 mg/kg/ haftaya dek çıkılır. Eğer izlemde toksik belirtiler ortaya çıkarsa semptomlar kaybolana dek ilaç kesilir. Daha sonra düşük dozda ilaç tekrar başlanır. Haftalık verilen 5-FU daha az toksik olmasına karşın etkinliğinin de daha az olabileceği unutulmamalıdır.

Bazı merkezlerde 5-FU 2 haftada bir 48 saatlik sürekli infüzyonla uygulanmaktadır. Bu uygulamanın hem toksisiteyi azalttığı hemde sürekli bölünen tümör hücrelerine daha fazla etkinlik sağladığı belirtilmektedir.

5-FLUOROURASİL'İN YAN ETKİLERİ

5-FU primer olarak özellikle gastrointestinal sistem epiteli ve kemik iliği gibi hızla bölünen hücreler üzerinde yan etkisini gösterir. 5-FU'un yan etkilerindeki farklılıklar, ilacın dozuna, uygulanış şemasına ve veriliş yoluna göre farklıdır.

5-FU'in haftada bir uygulamalarında en belirgin toksisite kemik iliği supresyonudur. Ancak ilaç baş-boyun kanserlerinde olduğu gibi beş gün sürekli infüzyonla ve özellikle Leukoverin ile birlikte uygulanırsa en belirgin toksisite oral mukozit ve diyare ataklarıdır. Özellikle bilinmelidir ki, DPD enzimi eksikliği olan hastalarda 5-FU'in toksik etkileri çok daha şiddetli ve hızlı ortaya çıkmaktadır (55,56).

Hematolojik yan etkiler:

5-FU kullanımının en önemli yan etkilerinden biri hematolojik yan etkilerdir. Özellikle granülositopeni, trombositopeniden daha sık görülür. Erken dönemde periferik kan yaymalarında megaloblastik değişiklikler görülebilir. Bazı olgularda ise çok nadirde olsa kemik iliği aplazisi görülebilir. Bu nedenle hastalar kan sayımları ile aralıklı olarak izlenmelidirler. IV infüzyonla 5-FU'in 5 gün süre ile 28 günde bir tekrarlanıldığı rejimlerde ve 5-FU'in haftada bir gün bolus şeklinde verildiği rejimlerde daha sık görülür.

Gastrointestinal sisteme ilişkin yan etkiler:

5-FU'in en önemli yan etkileri arasında tüm gastrointestinal sistemdeki epitel dokularda ülserasyonlar oluşur. Mukozit, faranjit, özefajit, gastrit, kolit ve proktit oluşur. İshal genellikle sulu olmakla birlikte kanlı da olabilir. Bulantı, kusma eş zamanlı ishal ile birlikte olduğunda hastada ciddi dehidratasyona ve hipotansiyona neden olur. Gastrointestinal sistemdeki mukozal bütünlüğün bozulması enterik mikroorganizmaların kana karışmasına eğer eş zamanlı granülositopeni de mevcutsa sepsise sebep olabilir. Şiddetli mukozit (grade 4) ve ishal (grade 4) varlığında 5-FU tedavisine ara verilmeli, grade 2-3 toksisitede ise doz azaltılım uygulamasına gidilmelidir. Eğer ishal gelişirse IV hidrasyon tedavisi uygulanmalıdır. Dışkı direkt bakısında ve kültüründe mikrobik olmadığı ispatlanan minor ishallerde difenoksalat ve loperamid uygulaması oldukça etkilidir (57). Şiddetli ishallerin tedavisinde somatostatin analogu olan oktreotid kullanılabilir (58). Bulantı ve kusma oral antiemetiklerle kontrol altına alınır.

Tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilecek bir başka gastrointestinal toksisite ise 5-FU'in intrahepatik uygulanması sonrası gelişen kolestatik tipte sarılık ve biliyer sklerozdur. Bu yan etkiler safra kesesi ve safra kanallarına yüksek konsantrasyonda ilaç konsantrasyonunun ulaşması nedeniyledir. Bu komplikasyon hepatik arter infüzyonlarında daha az sık görülür. Biliyer skleroz tipik olarak tedavinin 3. siklüsünde daha sık gözükür. Karaciğer enzimlerinin normale dönmesiyle FUdR tedavisi daha düşük dozlar tatbik edilerek uygulanabilmekle birlikte çoğu hasta daha az tolerans gösterir. Ayrıca 5-FU'in Levamisole ile birlikte uygulandığında hafif veya orta şiddette hepatik disfonksiyon izlenebilir (59).

Mukokutanöz yan etkiler:

5-FU uygulanmasında ağız mukozası ülserasyonları yaygındır. En sık görülen lezyon ağız mukozasının eritemli görünümüdür. Bu lezyonu üzeri beyaz bir ülserasyon alanı izler. Bazı araştırmacılara göre stomatit tablosunun izlenmesi tedavinin sonlandırılması endikasyonlarından (60).

5-FU kemoterapisiyle görülen saç dökülmesi, tırnak yatağı değişiklikleri ve kaşıntılı eritematöz döküntüler diğer dermatolojik yan etkilerdendir. 5-FU radyasyonun kutanöz toksisitesini artırmaktadır. Fotosensitivite reaksiyonları, 5-FU'in uygulandığı damarın üstündeki deride pigmentasyon artışı, generalize pigmentasyon artışı, tırnak değişiklikleri, deri atrofileri ve el ayak sendromu 5-FU kemoterapisinin diğer yan etkilerdendir (61).

Sürekli 5-FU IV infüzyon şemasında el-ayak sendromu sıklıkla görülsede en sık haftalık tedavi rejimlerinde rapor edilmiştir (62).

Oküler ve nazal yan etkiler:

Bleferit, epifora, gözyaşı bezinin tıkanması ve akut veya kronik konjuktivit gibi oküler yan etkiler görülür. Eğer tedavinin erken safhalarında ilaç kesilirse akut inflamatuvar cevap geri dönüşümlüdür aksi halde ilerleme sonucunda gelişen ektropion ve göz yaşı bezi tıkanması cerrahi onarım gerektirir.

Nörolojik yan etkiler:

Akut nörolojik yan etkileri arasında uykuya meyil, serebellar ataksi ve üst motor bulguları özellikle baş-boyun tümörlerinde intrakarotid infüzyon yapılan hastalarda görülür. Nörotoksisite, özellikle haftalık 24 saatlik IV infüzyon uygulanan şemadada görülür. Klinik öncesi nörotoksisite modellerinde 5-FU'in katabolik ürünleri önemli bir rol oynar. 5-FU tedavisi sonrasında özellikle DPD enzim eksikliği olanlarda kemik iliği ve gastrointestinal toksisitesi olmayanlarda şiddetli nörotoksisite görülebilir (63). Ancak 5-FU'in nörolojik yan etkilerinin oluşmasına sebep olan metabolit belirlenememiştir. 5-FU ve Levimazole kombinasyonunda şiddetli serebral demyelinizan hastalık rapor edilmiştir (64).

Tedaviyi kesme endikasyonları:

5-FU tedavisi sırasında aşağıdaki bulgulardan herhangi biri saptandığında tedavi durdurulmalı ve eşlik eden bulguya göre önlemler alınmalıdır (65).

1. Lökopeni (3000/mm³ den düşük değerler)
2. Trombositopeni (80 000/mm³ den düşük değerler)
3. Oral kavite ve dudaklarda stomatit (grade3-grade4).
4. Şiddetli diyare (grade3-grade4).
5. Gastrointestinal hemoraji veya ülserasyonlar.
6. Ciddi ritm bozuklukları.
7. Pre-enfarktüs semptomları

5-FLUOROURASIL'İN KARDİYAK YAN ETKİLERİ

Bir antimetabolit ajan olan 5-FU başta gastrointestinal sistem olmak üzere pek çok habis tümörün tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilacın kemik iliğine, deriye, mukozal membranlara, gastrointestinal sisteme ve santral sinir sistemine olan yan etkileri iyi bilinirken klinisyenler açısından kardiyotoksiste daha az bilinmektedir.

5-FU ile ilişkili kardiyak yan etkilerin patofizyolojisi tartışmalı olup sonuçlar deneysel kanıtlardan daha çok klinik çalışmalar ve olgu sunumları şeklinde olmaktadır. Klinik olarak ve EKG bulgularıyla miyokard iskemisi saptanan hastalarda en önemli etiyolojik faktör koroner vazospazm olduğu düşünülmekle birlikte histomorfolojik ve biyokimyasal çalışmalar direkt sitotoksik etkinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak 5-FU'e bağlı kardiyotoksiste insidansı %1,2 -%18 olup, oldukça değişkendir. 5-FU kesilmesi sonrası semptomlar geri dönüşümlü olup, nadir olarak olgu sunumları şeklinde ölümcül olaylar bildirilmektedir. Hesaplanan genel toplam ölüm oranı %2,2 -%13 olup daha önceden kardiyak yan etkileri olan hastalarda ilaçla tekrar karşılaşıldığında yüksek relaps riski mevcuttur.

5-FU ile ilişkili kardiyotoksik yan etkiler ilk olarak 1969 yılında multiple kemoterapatik şemalarda tanımlanmıştır (66). 1975 yılında sadece 5-FU kullanan hastalarda oluşan angina yan etkisi rapor edilmiştir (67,68). 1990'lı yılların başlarına kadar olan 5-FU ile ilişkili kardiyotoksiste görülen 134 olgu literatürde özetlenmiştir (69). Bu çalışmada angina, iskemi, kardiyomiyopati hemodinamik olarak ciddi aritmiler saptanmıştır. Bu bulgulardan herhangi biri gözlenen hasta oranı %90 bulunmuştur. Ayrıca 33 hastada sol ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır (69). Bu bulgular 5-FU ile gelişen kardiyak etkilerden en sık görülenlerdir (70). Bir hastada akut miyokardiyal infarktüs gelişmiştir (69). 5-FU tedavisi sırasında gelişen bu yan etkiler konservatif tedaviye iyi yanıt vermiştir. Değişik kaynaklarda kardiyotoksiste insidansı %1,2-%18 olarak saptanmıştır (3,69,71,). 140 hasta ile yapılan bir başka çalışmada 5-FU ile ilişkili angina insidansı %2.86 (71), yalnızca 5-FU alan 378 hasta ile yapılan çalışmada angina insidansı %1,27 (72) ve 1083 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada ise %1.6 olarak bulunmuştur (4). 5-FU'in, Methotrexate, Vinkristine, Siklofosfamide ve Kortikosteroidle kombinasyonunda ise, angina insidansının %46 'ya kadar ulaştığı rapor edilmiştir (73).

Bir başka çalışmada 5-FU tedavisi verilen 1113 hastadan 22'sinde kardiyak nedenli ölüm rapor edilmiştir (74,75). Bu hastalar 5-FU'in temel olduğu multiajan kemoterapisi almaktaydı. Ancak tek başına 5-FU verilen hastalarda da benzer kardiyak nedenli ölümler rapor edilmiştir (76). Yapılan meta analizlerde 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisitenin prevelansı yaş ve cinsiyetleri aynı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (69).

Bolus enjeksiyon ve sürekli infüzyon şeklinde 5-FU tedavisi uygulanan hastalarda yapılan sürekli EKG monitörizasyonu ile 25 hastanın izlendiği bir çalışmada iskemik epizod oranı 2.5 kat artmış bulunmuştur. Sessiz iskemi, bilinen koroner hastalığı olan tüm hastalarda saptanırken koroner hastalığı olmayan hastalarda %56 olarak saptanmıştır. Bu çalışma 5-FU'in vasospastik angina oluşturmalarının kardiyotoksik etkilerden sorumlu olduğu savını desteklemektedir (77-79). Genel olarak, sık, düşük doz ve sürekli infüzyon şeklindeki 5-FU uygulamaları yüksek dozlara göre daha az kardiyotoksik olduğu bildirilmektedir (73,80,81).

5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite de en sık görülen yakınma angina tipi göğüs ağrısı olup 5-FU'e bağlı toksisite gelişen %89 hastada rapor edilmiştir (1,2,5,69,82-84). Diğer sık görülen semptomlar ise supraventriküler veya ventriküler gibi kardiyak aritmilerin indüksiyonu veya kötüleşmesi (1,5,82,83,85-87), antrasiklin tedavilerinden sonrada görülen potansiyel geri dönüşümlü miyokardiyal depresyonu (86), konjestif kalp yetersizliği (5,88-90), miyokardiyal infarktüs (5,74,82,87,91-98), dilate kardiyomiyopati (85,86,99,100), kardiyojenik şok (87,97,101-103), kardiyak arrest ve ani ölüm olarak sayılabilir (1,69,81,83,84,86,102,104-108). Perikardit kliniği şeklinde vaka sunumları bildirilmiş olup mekanizması kesin değildir. Hastaların bu yakınmaları tekrarlama özelliğine sahip olabilir. Pek çok semptom 5-FU'in infüzyonu sırasında veya tedaviden saatler sonra ortaya çıkabilmektedir.

5-FU ile ilişkili kardiyotoksisitenin mekanizması ve bu mekanizmaların birbirleriyle olan ilişkileri tam olarak saptanamamıştır. Bu sendromdaki en önemli patolojik faktörün koroner vasospazm olduğu düşünülmektedir (109-111). Karakteristik klinik ve EKG bulgularına rağmen koroner arterlerde bu kliniği açıklayacak tıkanma saptanamamıştır (1,93,112,113).

Farelerin aortik arklarına 5-FU uygulanması sonrası direkt, spesifik ve doza bağımlı arteriyal vazokonstriksiyon gelişmiştir (114). Bu vazokonstriksiyon tipik olarak 2-3 dakika sürüp nitrogliserin tedavisi sonrası ortadan kalkar. İn vivo yapılan çalışmalarda vazospazmın

en potansiyel mediyatörü endotelin olup 5-FU ile tedavi edilen kanser hastalarında plazma endotelin düzeyinin arttığı saptanmıştır (116).

Son yıllarda çalışmalarda 5-FU'in endotel hücre hasarı yaptığı ve trombüs oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (116,117). Endoteldeki bu değişiklikler kısmen geri dönüşümlü (116) olup kontrakte olmuş miyositlerde daha belirgindir (118). 5-FU'in vasküler endotel üzerine pik etkisi ilacın uygulanmasının ardından üçüncü günde görülmeye başlar (117,118).

5-FU kardiyotoksitesi oluşan hastalarda kardiyak kateterizasyon yapılarak IV 5-FU verildiğinde anjiyografik olarak koroner spazmın oluşması (104) veya 5-FU tarafından vasokonstriksiyonun provoke edilmesi (119) sağlanamamıştır.

Spekülasyon yapılan bir başka mekanizmada 5-FU kalbin oksijen ihtiyacını artırarak kardiyak iskemiye özellikle öyküsünde koroner arter hastalığı olan hastalarda provoke edebilir. Hayvan çalışmalarında 5-FU'in pozitif inotropik ve kronotropik (120) etkileri olduğu gösterilmiştir. 5-FU verilen hastalarda kalp tepe hızları önemli ölçüde artmıştır (105). İzole edilen fare kalbi araştırıldığında 5-FU tedavisiyle hem kalbin oksijen yükü hemde koroner kan akımı artmıştır (121).

Yukarıdaki teoriye zıt olarak Gine güvercinleriyle yapılan çalışmalarda IV 5-FU uygulanması sonrası koroner arterlerdeki kan akımının artmadığı saptanmış (122). İnsanlarda intrahepatik 5-FU infüzyonu kardiyopulmoner hemodinamide değişiklik yapmaz ayrıca miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaz (123).

Diğer bir teoride 5-FU kalp hücre metabolizmasını bozarak hücrel hipoksiye sebep olup iskemik kalp hastalığını provoke etmektedir (69,121). 5-FU karaciğerde kardiyotoksik bileşik olan fluoroasetata metabolize edilir (124). Fluoroasetat kalpteki yüksek enerjili fosfat miktarını azaltır (122,125). Ayrıca 5-FU metaboliti olan fluorositrat, trikarboksilik asit siklusunun potent inhibitörüdür (1,112,122,126). Her iki mekanizmada diffüz kardiyak hipoksiye neden olduğu zannedilsede elektrokardiyografik değişikliklerin tek koroner arterin dağılımının olduğu bölgelerde olmasını ve kardiyak dışı organların bu durumdan etkilenmemesini açıklamamaktadır.

Son yıllarda 5-FU ile ilişkili kardiotoksite DPD eksikliği olan hastalarda bildirilmiştir (50,127-129). DPD, urasil ve timidin katabolizmasında başlangıç ve hız kısıtlayıcı enzim olup 5-FU'in parçalanmasında da etkilidir (130). Periferik mononükleer hücrelerdeki DPD düzeyleri ile 5-FU plazma konsantrasyonları arasında ters bir ilişki mevcuttur (131,132). DPD enzim eksikliği 5-FU serum klirens zamanını uzatmakta ve toksisiteyi artırmaktadır.

Ancak DPD aktivitesinin 5-FU tedavisi öncesi değerlendirilmesiyle fluorourasil ile ilişkili kardiyotoksisitenin gelişip gelişmeyeceği veya 5-FU doz azaltılmasının gerekli olup olmadığı söylenemez (133). Kardiyak olaylar sadece 5-FU plazma düzeyine bağlanmayabilir ve DPD eksikliğine bağlı kardiyotoksisitede ek kolaylaştırıcı faktörlere ihtiyaç duymaktadır. Çünkü diğer timidilat sentetaz inhibitörlerinin özellikle 5-FU infüzyonu sonrası kardiyotoksisite gelişen hastalarda rahatça verilebilmesi 5-FU ile ilişkili kardiyak olaylarda bu enzimin katkıda bulunduğunu tezini doğrulamamaktadır (134).

5-FU'un miyokard morfolojisi üzerine olan etkisini araştırmak üzere yapılan fare miyokardlarının patolojik incelenmesinde, miyositlerde nekroz, interstisyel bölgede ödem, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, hücrelerde şişme, kas bütünlüğünün bozulması ve perikardiyal kanama saptanmıştır (135,136). Bu değişiklikler genel olarak sol ventrikülü etkiler. Kardiyotoksisite, 5-FU verilmesinden 12 saat sonra başlar 4.-5. günde pik yapıp 2. haftaya kadar etkisini gösterir. Hayvanlarda %40 oranda miyokardiyal fibrozu oluşturur ve sonunda sol ventrikül dilatasyonu gelişir. Bu modelde koroner arter sisteminde tromboz ve ateroskleroz gözlenmez (135-136). Terapötik dozlarda IV 5-FU'le tedavi edilen dozlarda özellikle ölümcül miyokard infarktüsünde (94) veya 5-FU ile ilişkili kardiyojenik şok gelişen vakalarda yapılan otopsilerde benzer bulgular saptanmıştır (103). Bu hastalarda yama tarzında miyokardiyal nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüş olup major koroner arterlerin dağılım gösterdiği bölgelerle korale olmayıp, vaskülit ile ilgili kanıtta bulunmamıştır (103).

5-FU ile ilişkili kardiyotoksisitede ekokardiyografik gözlemler yaygın miyokardiyal kontraktıl fonksiyonunda azalmayı göstermekteyken, major koroner vasküler tıkanması ile ilişkili segmental duvar hipokinezi saptanmaktadır (7,101.). Sonuç olarak histomorfolojik ve morfometrik çalışmalar 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisitede esas etiyolojik faktör olarak kardiyak iskemiye desteklememekte onun yerine primer ilaç ile ilişkili hücresel hasar olarak göstermektedir.

5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite oluşumunda rol oynayan diğer mekanizmalar arasında vazoaktif maddelerin salınımı (95), otoimmün mekanizmaların indüksiyonu (99), koroner endarterit (93), artmış serum trombogenesis ve 5-FU'in toksik yıkım ürünleri (39,137) sayılabilir.

İlginç olarak 5-FU ile ilişkili toksisitede koroner kalp hastalığı öyküsünün yeri tartışmalı olup bazı araştırmalar koroner kalp hastalığı bulunan bireylerde 5-FU ile ilişkili

kardiyotoksisiteye daha fazla maruz kaldığını desteklemektedir (3-5,72,90,94,101,105,139) bazı araştırmacılarda karşı görüşü desteklemektedirler (1,83,95,97,103,138-141). İlk çalışmalarda koroner kalp hastalığı bulunan bireylerde 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite dört kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (4,139). Son yapılan meta analizde ise 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisitin prevelansı yaş ve cinsiyetleri aynı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (69).

Kalbi etkileyen eski veya 5-FU ile birlikte radyoterapi kullanımı öyküsü 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisitede bir risk faktörüdür (69,71,105). Çünkü 5-FU dokuları radyoterapiye duyarlı hale getirmektedir (108). Radyasyon küçük damar trombozuna ve miyokardiyal fibroza sebep olmakta olup 5-FU verilmesi kardiyak disfonksiyonu ağırlaştırmaktadır. Eş zamanlı radyoterapi ve 5-FU uygulananlarda 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite %12 hastada bildirilmiştir (69).

5-FU'un uygulama yöntemi ve toksisitenin zamanı arasındada ilişki mevcuttur. Yapılan çalışmalarda günlük bolus 5-FU infüzyonu uygulanan vakalarda geç toksisite (15 hastada 72 saaten önce, 28 hastada geç kardiyotoksisite) gelişirken sürekli infüzyonlar erken ve geç toksisite dağılımı eşittir.

5-FU dozu ile kardiyotoksisite riski arasındaki korelasyon uyumsuz bulunmuştur. Gine güvercinleri ile yapılan yapılan çalışmalarda IV bolus 5-FU infüzyonu sonrası iskemik EKG değişiklikleri saptanmıştır (110). Ayrıca yüksek doz 5-FU infüzyonu, düşük doz konvansiyonel 5-FU infüzyonundan daha fazla kardiyotoksiktir (1,5,90,98,134,139,140). Kardiyotoksisite semptomları gösteren kümülitif 5-FU dozu 0,5-61 gram (84,140,141) arasında değişmekte olup semptomatik angina gelişmesiyle kesin bir korelasyonu yoktur (3,69,84,140-142). 5-FU dozunu azaltmak kardiyak semptomların oluşumunu veya ortadan kaldırılmasını sağlamaz.(5)

Uygulama metodu ne olursa olsun IV, enteral (135,136,143) veya topikal (144) uygulamalardan sonra 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite görülmektedir. Kardiyotoksisite insidansında yalnız 5-FU monoterapisi, 5-FU içeren kombine rejimler ve folinik asit ile kombine edilen 5-FU arasında anlamlı farklılık yoktur (3-5,105). Bir çalışmada 5-FU ile Etopozid birlikte kullanıldığında 5-FU dozu ile kardiyotoksisite riskini arttırdığı saptanmıştır (3). Ancak 5-FU'un metabolizmasını ve sitotoksik potansiyelini artıran ilaç hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır (135).

5-FU'nun atılımı kadınlarda daha az olmasına rağmen 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite cinsiyete bağılı değildir (145). Aynı şekilde yaş ve malignitenin tipi ile 5-FU'un kardiyak toksisitesi arasında ilişki saptanmamıştır (2-4,95,97,98,101,119). Çocuklarda da fluorourasil ile ilişkili kardiyak yan etkiler bildirilmiştir (90).

Özetle, 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite ile ilgili geniş spektrumda patojenik mekanizmalar ve ilişkili predispozan risk faktörleri saptanmış olup her birisinin rolü konusunda belirsizlikler mevcuttur. 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite etiyolojisi geniş spektrumlu olup riskli olan vakaların riskini belirlemek imkansızdır. Hastaların bu yakınmaları tekrarlama özelliğine sahip olabilir. Pek çok semptom 5-FU'un infüzyonu sırasında veya tedaviden saatler sonra ortaya çıkabilmektedir. 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite geliştiğinde hasta hemen moniterize edilmelidir. Çünkü yaşamı tehdit edici aritmiler, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gelişebilir.

Tedavi ile %87 hastada semptomların ortadan kaybolduğu görülmüştür (64). Tedavide nitratlar kullanılmış bazı yayınlarda faydalı bulunmuş ancak bazı yayınlarda efektif olmadığı görülmüştür (5,82,92). Benzer şekilde kalsiyum kanal blokörleride bazı yayınlarda faydalı bulunmuş ancak bazı yayınlarda efektif olmadığı görülmüştür. Anginal yakınmalar için opioid analjezikler kullanılabilir. Akut fluorouracil intoksikasyonlarında IV Üridine önerilmektedir. Diyalizin yararı ise oldukça sınırlıdır.

5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite'nin prognozu oldukça iyidir. Klinik semptomlar, biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değişiklikler tamamen geri dönüşümlüdür. Semptomların düzelmesi 20 dk - 2 ay arası bir süreyi bulabilir. Herhangi bir sekel bırakmadan iyileşir. 5-FU tekrar verildiğinde yüksek oranda (%82 -%100) relaps riski vardır.

Bununla birlikte literatürde fatal olaylarda bildirilmiştir. Mortalite oranları yayınlarda %2.2 - %13 arasında bulunmaktadır.

Tanısal işlemler:

EKG:

Normalde EKG 25 mm/sn hızla kaydedilir ve EKG kağıdı 1 mm aralıklı ince vertikal ve 5 mm aralıklı kalın vertikal çizgiler içerir. İnce çizgiler arasındaki mesafe 0.04 saniyeyi temsil eder ve iki kalın çizgi arasındaki mesafe 0.20 saniyeyi temsil eder. Eğer kalp ritmi düzenli ise 1500, iki ardışık R dalgası arasındaki küçük karelerin sayısına bölünerek veya 300, iki ardışık R dalgası arasındaki büyük karelerin sayısına bölünerek kalp hızı hesaplanabilir. Kalp ritmi düzensiz ise 6 saniyedeki (yada 15 cm) QRS kompleksi sayılarak 10 ile çarpılır. Aynı zamanda 1 mm aralıklı ince horizontal çizgiler ve 5 mm aralıklı kalın horizontal çizgilerde vardır. EKG kaydı 1mV potansiyel kağıt üzerinde 10 mm defleksiyon verecek şekilde standardize edilir. Böylece defleksiyonun yüksekliği voltajını gösterir.

P dalgası: Normal P dalgası elektrik aktivitenin atriyum boyunca yayılmasından kaynaklanır. Atriyumlarda kardiyak impuls sağdan sola yayıldığı için derivasyon I, II, ve aVF de yukarı doğrudur, aVR'de ters dönmüş (negatif) ve DIII, aVL ve V1'de yukarı dönük, aşağı dönük veya bifazik olabilir. P dalgası bipolar derivasyonlarda 3 mm'den unipolar derivasyonlarda 2,5 mm'den yüksek olmamalı ve süresi 0.10 saniyeden uzun olmamalıdır.

PR mesafesi: PR mesafesi P dalgasının başından QRS kompleksinin başına kadar ölçülür (Q dalgası varsa Q dalgasının başına kadar yoksa R dalgasının başına kadar). PR mesafesi kardiyak impulsun sinüs nodundan ventrikül kasına gelinceye kadar geçirdiği süreyi gösterir. Vücut yüzeyinden tesbit edilemeyecek kadar az miktarda doku elektriksel olarak uyarıldığı için P dalgasının bitimiyle QRS kompleksinin başlangıcı arasında bir izoelektrik segment vardır. Bu, izoelektrik segment süresince impuls AV nod ve özelleşmiş ileti dokusundan geçer.

PR mesafesi yaş ve kalp hızıyla değişir. PR mesafesinin üst sınırı çocuklarda 0.16 sn, erişkinde 0.20 sn'dir. Bununla birlikte az sayıda normal bireyde daha uzun olabilir. Kalp hızı ne kadar artarsa PR mesafesi o kadar kısaldır. Eğer PR mesafesi 0.10 sn'den kısa ise anormal kısa kabul edilir. Wolf-Parkinson-White sendromunda aksesuar dokuya bağlı olarak geçen impulslar PR mesafesini kısaltırlar. PR mesafesi kalp bloklarının bazı tiplerinde uzar.

QRS kompleksi: QRS kompleksi ventrikül kasının depolarizasyonu ile oluşur. QRS kompleksinin bileşenleri:

R dalgası QRS kompleksinde pozitif defleksiyon gösteren tek dalgadır. EKG trasesinde birden fazla R dalgası mevcutsa ikincisi R' olarak adlandırılır; düşük voltajlı olabilen R dalgası da r olarak adlandırılır.

R dalgasından önce ortaya çıkan negatif defleksiyon Q olarak adlandırılır.

R dalgasını takip eden bir negatif defleksiyon S dalgası olarak adlandırılır.

Ventrikül kompleksi tamamıyla negatif ise bu kompleks QS olarak adlandırılır.

QRS kompleksinin süresi genellikle 0.06-0.08 saniyedir; 0,10 saniyeyi geçmez. Geniş QRS kompleksleri dal blokları, ventrikül hipertrofisi ve ventriküler ektopik atımlarda izlenir.

T dalgası: T dalgası ventriküler repolarizasyona bağlı olarak oluşur. Eğer repolarizasyon depolarizasyonla aynı yönde ortaya çıkarsa, T dalgası QRS kompleksinin tersi yönünde oluşur. Aslında depolarizasyon endokardiyumdan epikardiyuma doğru iken repolarizasyon epikardiyumdan endokardiyuma doğrudur. Bu yüzden T dalgası genellikle QRS kompleksinin major bileşenleriyle aynı yönde görülür. Bu nedenle T dalgası DI, DII, ve V3'den V6'ya kadar pozitifdir. aVR'de negatiftir ve DIII, aVL, aVF, V1 ve V2'de pozitif veya negatif olabilir.

T dalgası standart derivasyonlarda 5 mm'den ve prekordiyal derivasyonlarda 10 mm'den yüksek değildir.

QT mesafesi: QT mesafesi ventriküler depolarizasyon başlangıcından ventriküler repolarizasyonun tamamlanmasına kadar geçen zamanı gösterir. QT mesafesi Q dalgasının (Q dalgası yok ise R dalgasının) başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülür. QT mesafesi kalp hızından etkilenir, kalp hızı arttıkça QT mesafesi kısalır. Kalp hızı 60-90 / dk arasında olduğunda QT mesafesi genellikle önceki RR mesafesinden uzun olmaz. T dalgasının sonlanma noktası her zaman açıkça tespit edilemediği için, QT mesafesinin ölçülmesi zordur ve ayrıca QT mesafesi ile kalp hızı arasındaki ilişki de kompleksdir.

ST segmenti: ST segmenti EKG'in QRS kompleksinin sonu ile T dalgasının başlangıcı arasındaki bölümdür. S noktası ile ST segmentinin birleştiği nokta J noktası olarak bilinir. Normal ST segmenti izoelektrik hattadır fakat yukarı doğru eğilir.

Akut miyokardiyal infarktüsünde, konveksi yukarıya bakan ST segment elevasyonu vardır.

U dalgası: U dalgası çoğu normal EKG’de bulunabilen geniş ve düşük voltajlı bir dalgadır. Neden oluştuğu bilinmemektedir; hipokalemi ve dijital tedavisi sırasında alışılmadık şekilde belirgin olabilir.

Ambulatuvar EKG:

Bu teknikle iki elektrokardiyografik derivasyon kullanarak 24 saatlik periyodu kapsayan sürekli kayıt yapılır. Hastaya 4 elektrotun bağlı olduğu bir cihaz bel kuşağı üzerine yerleştirilerek uygulanır. Kayıt cihazı 0.5-1 kg ağırlığındadır. Bilgileri kesintisiz olarak digital kasede kaydetmektedir. Bu teknik özellikle paroksizmal aritmisi olduğu şüphelenilen hastalarda yararlıdır. Hasta kayıt süresi süresince normal aktivitelerini sürdürebilir hatta geçmişte semptomlarını arttıran bütün olayları yapmaya teşvik edilmelidir.

Fluorouracil kemoterapisi alan hastalara 24 saat sürekli EKG (Holter) uygulandığında sessiz geri dönüşümlü ST segment değişikliklerinin hem insidansı hemde süresi belirlenir. İlk kayıtla kıyaslandığında 3 kat artmış oranda görülme sıklığı varken sadece %4 vakada semptomatik angina gelişmiştir. Buna zıt olarak fluorourasil tedavisi öncesi ve sonrasında ventriküler ektopik atımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir (105). 1989 da yapılan bir çalışmada 25 hasta çalışmaya alınmış ve 17 hastada 5-FU infüzyonu sırasında EKG değişiklikleri gözlenmiştir. 3 hastada ST elevasyonu ve sadece bir hastada semptomatik angina görüldüğü bildirilmiştir (146).

KARDİYAK MİYOKARD HASARININ GÖSTERGELERİ

Miyokardiyal nekroz sonucunda içinde enzimlerin, miyoglobülin ve kontraktıl proteinlerin bulunduğu bir çok makromolekül dolaşıma katılır.

Kreatin fosfokinaz (CK) ve CK-MB:

CK ve CK-MB seviyelerinin tayini rutindir ve yüksek oranda hassaslık, özgünlük ve uygun maliyeti sebebiyle AMİ tanısında çok değerlidir (147). CK-MB ölçümü olmadan yapılan total CK seviyesi tayininde benzer hassaslığa sahiptir ama özgüllüğü düşük olup %70

kadardır (148). AMİ tanısında tek başına total CK seviyesinin kullanılması önerilmemektedir. CK her bir 43000 ağırlığındaki iki monomerden oluşan bir enzimdir. İki monomerinin (MM-CK) oluşturduğu enzim kas dokusunda iki B monomerinin oluşturduğu enzim (BB-CK). Beyin ve iç organ dokularında bir M ve bir B monomerlerinin oluşturduğu MB-CK enzimi ise kalp dokusunda daha çok bulunur. MM, MB, BB izoenzimleri sitoplazmada bulunurlar. Miyokarddaki CK'ın %15 kadarı CK-MB formundadır, buda AMİ tanısındaki hassaslığa ve özgüllüğe sebep olur. İskelet kasında harabiyet yaratan kronik egzersiz (149,150), inflamasyon (151) travma (152), elektriksel hasar (153) sonrası CK-MB seviyeleri %1-5 oranında yükselir. Duchenne müsküler distrofi gibi kalıtsal kas hastalıklarındada %1-5 oranında yükselebilir. CK-MB, AMİ takiben 4-6 saatte yükselir ve pik düzeyine 18-24. saatte ulaşır. 36-48 saat içerisinde normal düzeyine iner.

Troponin T ve Troponin I:

Troponin T ve Troponin I iki yeni tanısal kardiyak sarkomer kompleksinin parçalarıdır (154). Troponin T'nin molekül ağırlığı 38000 Troponin I'nın ki ise 23000 dir. Yavaş ve hızlı iskelet kası ile kalp kası troponinlerini kodlayan 3 gen vardır (155). Kardiyak troponin'nin 31 aminoasidi vardır. Bunlar iskelet kasında bulunmamaktadır. Test esnasında kullanılan antikor kalbe spesifik bölgeye karşı reaksiyonu çok spesifik kılar (154) ve troponin I 'nın plazma seviyesi normalde sıfıra çok yakın olduğundan test aynı zamanda çok hassastır. Ek olarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki iskelet kasında hipertrofi ve hasar varlığında troponin I seviyesi artmaz. Kardiyak Troponin T 'in 11 aminoasidi vardır ve bu formu iskelet kasında bulunmaz, bu sebepten spesifik tanısal bir test olarak kullanılabilir (155). Troponin T'in hassaslığı troponin I'ya benzerdir fakat birinci jenerasyon testlerde özgüllüğünün Troponin I'dan düşük olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca troponin T üremik hastalarda sıkça artmış bulunmuştur.

Aspartat aminotransferaz (AST):

AST'in spesifikliği oldukça düşüktür. Karaciğerde ve iskelet kasında oldukça fazla miktarlarda bulunduğu için artık AMİ 'nda marker olarak çok fazla kullanılmamaktadır. İnfarktüs sonrası AST düzeyleri 12.saatte yükselmeye başlar ve 24-36 .saatte tepe değerine ulaşır ve 3.- 4. günde normale döner.

Laktat dehidrogenaz (LDH):

Kardiyak hastalıklar dışında kas, hematolojik ve karaciğer hastalıklarında da yükselir. LDH spesifitesini arttırmak için 5 izoenzimi bulunmuştur. Kalpte en sık tip1 LDH izoenzimi bulunur. Kardiyak hasarda normalde 1' den düşük olan LDH1/LDH2 oranı 1 den büyük olur.

Myoglobin:

Myoglobin bir heme proteini olup hem iskelet kasında hemde kalp kasında bulunur. AMI sonrası 2 saatin içinde yükselir ve ardından hemen kaybolur. Bu yüzden normal miyoglobülin değerleri AMİ tanısını ekate ettirmez. Kardiyak markır olarak spesifisitesi oldukça düşüktür çünkü non-kardiyak travmalarda, kronik böbrek yetmezliğinde ve iskelet kası hastalıklarında da yükselmektedir.

QT İNTERVAL VE QT DİSPERSİYONU ÖLÇÜMÜ VE ÖNEMİ:

Elektokardiyografide olan gelişmelerin ışığında QT mesafesi oldukça önemli bir parametre haline geldi (156). Özellikle yapısal kalp hastalığı olan veya uzun QT sendromu olan hastalarda malign aritmi ve ani ölüm riskinin artması sebebiyle oldukça fazla araştırma yapılmıştır. Ayrıca bazı ilaçların proaritmik etkilerinin (QT mesafesini uzatması) saptanması, farmakoloji firmalarını, ilaçların potensiyel proaritmik etkilerini araştırmaya yönlendirmiştir.

QT mesafesi global ventriküler elektiriksel aktiviteyi yansıtmakta olup ventriküler repolarizasyon için geçen gereken süreyi gösterir. QT mesafesinin hesaplanmasında QRS kompleksinin alınmasının nedeni kalbin diğer bölümlerinde depolarizasyon tamamlanmadan kalbin bazı bölgelerinde repolarizasyon başlamasından dolayıdır (157).

QT mesafesi 12 derivasyon EKG de QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sona erdiği nokta ile arasındaki mesafenin ölçülmesiyle hesaplanır. QT ölçümünün doğruluğu T dalgasının sona erdiği noktanın tam belirlenememesinden dolayı oldukça sorunludur. Eğer EKG de T dalgasının sonunda ortaya çıkan U dalgası mevcutsa bu ölçüm oldukça zordur. U dalgası hipokalemi gibi bazı elektrolit bozukluklarında ortaya çıkabildiği gibi normal bireylerin EKG lerinde de saptanabilir.

QT mesafesi farklı EKG derivasyonlarındada farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni farklı derivasyonlardaki T dalgasının boyut ve yönünün farklı olmasından kaynaklanmakta olup bazen bazı derivasyonlarda mesafe ölçülememektedir. Otomatik olarak ölçümlerin

elden yapılan ölçümlere olan üstünlüğü gösterilememiştir. Maksimum QT mesafesi 440 mm/sn den büyük ise anormal olarak kabul edilir.

QT mesafesi yaş cinsiyet ve özellikle kalp hızıyla farklılıklar göstermektedir. QT mesafesi kalp hızının artmasıyla azalmaktadır. Bunu önlemek için QTmesafesi kalp hızına göre düzeltilir. Bunun için Bazette formülü kullanılarak (DQT: $QT/(RR)^{1/2}$) QT mesafesi kalp hızına göre düzeltilir.

Anormal QT mesafesi pek çok durumda saptanabilir. Hiperkalsemi ve digoksin bu mesafeyi kısaltabilirken, elektrolit anormalliklerinden başta hipokalemi (158), hipomagnezemi, hipokalsemi (159) QT mesafesini uzatır. Bazı Klass 1 ve Klass 2 antiaritmik ajanlar başta olmak üzere trisiklik grubu ilaçlar, fenotiazinler (160), infarktüs sonrası dönemde (161), stroke, hemoraji gibi santral sinir sistemi olaylarında (162) ve herediter uzun QT sendromunda QT mesafesi uzamaktadır.

QT mesafesi uzaması başta normal bireylerde olmak üzere yeni tanı tip 2 DM (163), nefropati, miyokard infarktüsü (161) sonrası dönemde ani ölüm ve kötü prognoz belirleyicisidir.

QT mesafesi epikardiyal yüzeydeki eksensel farklılığı göstermekte olup EKG'de QT mesafesi zamanı uyarının geri gelmesindeki heterojeniteyi yansıtmaktadır. Üniform olmayan repolarizasyon malign ventriküler aritmilerin oluşması için önemli bir faktördür.

1990'lı yıllarda QT mesafesinin standart 12 derivasyon EKG içindeki derivasyonlardaki farklılıkları, maksimum QT mesafesinin ölçülmesinden daha değerli bilgiler vermektedir (164,165). Maksimum ve minimum QT mesafesi ölçümleri arasındaki fark olan QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyonundaki inhomojeniteyi yansıtmakta olup ventriküler taşiaritmi riski hakkında önemli bilgiler vermektedir.

QT dispersiyonu ölçümlerinin kliniksel önemi konusunda pek çok kritizm yapılmaktadır. Bir çalışmada yüksek doz Siklofosfamid eşliğinde periferik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda, uzamış QT dispersiyonun, akut kalp yetmezliğini tahmin edebildiği gösterilmiştir. Bu yüzden kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin gösterilmesinde erken bir markır olabilir. (166). Antrasiklin bazlı tedavi alan hastalarda yapılan iki çalışmada da QT dispersiyonun artmasıyla, ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun azalması korole bulunmuştur (167).

KLİNİK PRATİKTE TROPONİNLERİN KULLANIMI

Troponin çizgili kasların kısa filamanlarında bulunan yapısal bir proteindir. Kompleks bir protein olup 3 subünitten oluşur. Troponin T, Troponin kompleksiyle Tropomiyosine bağlanır. Troponin I, aktin miyosin ATPaz'ın inhibitörüdür. Troponin C, Kalsiyumu bağlayan bir proteindir. Troponin T ve Troponin I'nın izoformları hem kalp kasında hemde iskelet kasında bulunur ve tanıda yararlı bir göstergedir. Troponin sadece %2-6'sı plazmada bulunur geriye kalan %95'i sitoskeletona bağlıdır (168). Troponin C ise her iki dokuda bulunmasına rağmen tanı için uygun değildir.

Sağlıklı bireylerde troponin:

Fizyolojik koşullarda kardiyak troponin plazmaya salınmaz. Yapılan son çalışmalarda, TN T'in en düşük saptanabilir değeri 0.01mg/L dır. Ancak 0.01mg/L'den düşük konsantrasyonlar bile miyokardiyal hasarı gösterebilir (169,170).

Q dalgalı AMİ:

Kardiyak TN I ve TN T akut miyokardiyal infarktüsün en iyi göstergeleridir. Troponin T, AMİ başlangıcından 3.5 saat sonra yükselmeye başlar ve 10-14 güne kadar yüksek kalır. TN T'in pik konsantrasyonu infarktın büyüklüğünü tahmin etmemizde güçlü bir belirleyicidir. Geniş diagnostik penceresi miyokard infarktüsünün belirlenmesinde faydalıdır. TN I ise AMİ başlangıcından 9-16.5 saat sonra pik değerine ulaşır ve 7 gün kadar pozitif kalır. (168,171)

Non-Q AMİ:

Her iki troponin formunun diagnostik sensitivitesi benzerdir (168).

Unstabil angina pectoris:

Frish çalışmasında, TNT pozitif hastalarla TNT negatif hastalar kıyaslandığında angina sonrası 42 günde , yeni enfarktüs oluşma ve ölüm riskinde 8.1 kat artış saptanmıştır (171,172).

Stabil angina pectoris:

Troponinlerde değişiklik gözlenmez.

Peroperatif AMİ:

Cerrahi sırasında gelişen infarktüslerin belirlenmesinde yararlı bir markır olup iskeminin diğer biyokimyasal markırları bu durumda spesifik değildir.

Kalp transplantasyonu:

Dönörlerdeki stress reaksiyonu sonucunda oluşan yüksek konsantrasyondaki katekolaminler miyokarda zarar vererek fonksiyonel kapasitede azalmaya neden olur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşmüş dönörlerde artmış troponin konsantrasyonu saptanmıştır. Böylece troponin graftın değerlendirilmesinde önemli bir markırdır. Troponin pozitifliği ne kadar uzun sürerse kalp yetmezliği gelişme riski o kadar yüksektir (168).

Myokarda travmatik hasar:

Göğüs kafesine olan travma sonrası kalp kontüzyonu olan ve ekokardiyografik olarak kalp duvar hareketlerinde anormallik saptanan hastalarda TNI pozitifliği bulunmuştur (173).

Myokardit:

Miyokardit geçiren hastaların serumlarında troponin değerleri yüksek bulunmuştur (16,174).

Elektif kardiyoversiyon:

Bu durumda iskelet kaslarında hasar sonucu CK ve CK-MB pozitifleşir. Hasarlanmış miyokardiyumun göstergesi olan troponin yüksekliği gözlenmez (175).

Konjestif kalp yetmezliği:

Konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak-kas hücrelerinin kaybindan ve kontraktıl proteinlerinin yoğun parçalanmasından ötürü TN T ve TN I serum konsantrasyonları yükselir.

Ağır fiziksel egzersiz:

Maraton koşucuları, atletlerde yapılan az sayıda çalışmada TN konsantrasyonlarının yüksekliği görülmüştür (176,177).

Rabdomyoliz:

TN pozitifliği böbrek yetmezliğine eşlik eder (178).

Kronik böbrek yetmezliği:

Dializ tedavisi gören veya dializ tedavisi almayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kalp hastalığıyla ilgili semptomlar olmasada TNT değerleri yüksektir. TNT pozitif hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmaktadır. TNT değerlerinin yüksekliği, üremik myokardiyuma bağlı kardiyak hasara, veya dializ sırasında değişen vücut sıvı volümüne bağlı olabilir (179-181).

Duchene tipi müsküler distrofi:

Serum TN I değerinde değişiklik olmadığı, halde serum TN T değerinde tüm hastalarda yükselme saptanmıştır (182).

Polimiyozit-dermatomyozit:

Serum TN I değerinde değişiklik olmadığı halde %27-%60 hastada, serum TN T değerinde yükselme saptanmıştır (182).

Sepsis ve septik şok:

Sepsis ve septik şok'ta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşmeyle korale olarak TN T ve TN I serum konsantrasyonları yükselir (183).

Pulmoner emboli:

Pulmoner embolisi olup sağ ventrikül dilatasyonu olan %30 hastada TN I pozitifliği saptanmıştır. Bu yüzden TN I pulmoner embolide prognozun belirlenmesinde oldukça önemli bir markırdır. TN I daki bu yükselme, sağ ventriküle ani ve yüksek volümlü yüklenmeyi gösterir. Bu nedenle, pulmoner embolide yüksek riskli vakaların saptanması ve trombolitik tedavinin başlanması konusunda karar vermede TN I pozitifliği faydalı olabilir.(184).

Stroke:

TN I pozitifliği prognostik öneme sahiptir (185).

TROPONİNLERİN ONKOLOJİDE KULLANIMI

Sitotoksik ilaçların en ciddi yan etkisi kardiyotoksitedir. Antrasiklin, Herseptin, yüksek doz Siklofosamid, Mitomisin C, 5-FU ve İnterferonun kardiyak yan etkileri bilinmektedir (186-188). Sitotoksik ajanlarla ilişkili miyokard hasarı sol ventrikül fonksiyon parametrelerinin bakılmasıyla saptanır. Bu metodlar erken toksisiteyi göstermeyip geç toksisitenin gösterilmesinde faydalıdır. Endomiyokardiyal biyopsisi erken toksisitenin gösterilmesinde en sensitif ve spesifik method olup invazif bir işlem olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (189).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, Doxorubisin ile ilişkili kardiyak hasarda, serum troponinlerindeki yükselmeye kardiyak hasar arasında ilişki saptanmıştır (190). Bertinchant ve ark, bu modeli farelerde uygulamış: CK, LDH, TN T ve TN I serum düzeyleri ile histolojik preparatlardaki patolojik değişiklikleri karşılaştırmış. TN T ve TN I'in serum düzeylerindeki artışı ile patolojik değişiklikleri korole bulmuştur (191). Zhang ve ark, kardiyak hücrelerde immunoflörasan boyama ile troponini Doxorubicin ile ilişkili kardiyomiyopatide saptamışlardır. Doxorubicin dozunun artmasıyla TN T ve TN I ile boyanan kardiyak hücrelerin boya yoğunluğu azalmıştır. Bu sonuç TN T ve TN I'in Doxorubicin ile ilişkili kardiyomiyopatide miyokard hücrelerine olan hasarı göstermede kullanılabileceğini gösterir (192).

Bir diğer çalışmada, doxorubicin tedavisi sonrası TN T ve TN I ile boyanan kardiyak hücrelerin boya yoğunluğunun azalmasıyla, TN T'in serum düzeyinin arttığı saptanmıştır. Patolojik değişiklikler Doxorubisinin kümülatif dozu ile ilişkilidir. TN T bu yüzden Doxorubicin ile ilişkili kardiyomiyopatide erken toksisitenin gösterilmesinde en sensitif method olarak kullanılabilir (193). Fink ve ark, Antrasiklin tedavisi alan çocuklarda serum TN T ve CPK-MB düzeylerini monitörize etmiş ve kemoterapiden önce tüm değerler normal iken, tedavi sonrasında 6., 12., 24., 48. ve 72. saatte bakılan TN T ve CPK-MB düzeylerinde bir artış olmadığını belirtmişlerdir (194).

Doxorubicin alan ALL hastası 15 çocuğun izlendiği bir çalışmada, TN T, CK, CK-MB ve Myoglobin değerleri ölçülmüş ve 6 hastanın serum TN T değerinde hafif yükselme saptanırken, CK, CK-MB ve Myoglobin değerleri normal bulunmuştur. Serum TN T değerinde hafif yükselme saptanan grupta 9. ayın sonunda ekokardiyografik olarak hafif sol ventrikül dilatasyonu saptandığı bildirilmiştir (195).

Missov ve ark, Antrasiklin tedavisi alıp TN I serum düzeyi yükselen hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma olduğunu saptamışlardır (196).

Yüksek doz siklofosfomid alan 16 meme kanserli olgunun izlendiği bir çalışmada, hastalar yüksek doz siklofosfomid kemoterapisi sonrası 72 saate kadar EKG, Ekokardiyografi, CK, CK-MB ve TN I değerleriyle takip edilmiş, TN I' da artış saptanmazken, 6 hastada ST anormallikleri ve QRS voltajında azalmalar saptanmıştır. 4 hastada sol ventrikülün sistolik ve diyastolik parametrelerinde artış saptanmakla birlikte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma görülmemiştir. Bu patolojik değişiklikler, siklofosfasmid tedavisi ile kardiyak hücre membranında hasarın olmadığını, endotel hasarı ve interstiyel ödemin bu duruma sebep olduğunu düşündürmüştür (197).

Ferrari ve ark, TN I'ın prediktif değerini araştırdıkları çalışmalarında, antrasiklin tedavisi alan 32 hastayı ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi ile kemoterapi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Ayrıca eş zamanlı hastaların kardiyak troponin I plazma değerlerini ölçmüşlerdir. Sonuç olarak Antrasiklin tedavisi alan hastaların kardiyak değerlendirilmesinde TN I'ın prediktif değerinin düşük olduğunu bulmuşlardır (198).

Yüksek doz kemoterapi alan hastalardaki kardiyak toksisitede TN I rolünün araştırıldığı bir çalışmada ise, dirençli kanseri olan ve yüksek doz kemoterapi alan 204 hastayı incelemişlerdir. Hastaların kemoterapi öncesinde ve kemoterapinin her küründen sonra serum TN I konsantrasyonu ölçülmüş, sonra hastalar TN I (+),yani TN I değeri 0.4 değerinin üstünde olan ve TN I (-),yani TN I değeri 0.4 değerinin altında olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bütün hastalar, 78 ay boyunca ekokardiyografi ile belli aralıklarla takip edilmiştir. TN I (+) olan hastalarda 7 ay sonra bile sol ventrikülde kalıcı hasar gelişmişken, TN I (-) hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda geçici ve geri dönüşümlü azalma görülmüştür. (199).

EKOKARDİYOĞRAFI

Ses dalgalarını dört ayrı yolla kullanan modern Ekokardiyograf'i cihazları kalbin yapısı ve fonksiyonu konusunda önemli bilgiler verir. Bunlar:

1. M-mode Ekokardiyografi.
2. İki Boyutlu Ekokardiyografi.
3. Doppler Ultrasonografi (PWD ve CWD).
4. Renkli Akım Görüntüleme.

M-mode ekokardiyografi:

Gelen ve giden akımlarla çalışan bir piezo-elektrik kristali kısa süreli yüksek frekanslı akımlar üretmek için kullanılmaktadır. Bu akımlar bilinen bir hızda vücut dokularında hareket etmektedir, ancak bazı dokular farklı akustik yoğunluğa sahip olduklarından akımı geriye doğru yansıtırlar. Sinyalin geri yansımaya kadar geçen sürenin ölçülmesi cihaza ultrason ışınları tarafından geçilen doku sınırı arasındaki mesafeyi hesaplama ve görme imkanı vermektedir.

İki boyutlu ekokardiyografi:

Çok sayıda M –mode ışınları kalbin hareketlerini düzlemsel görüntülenmesine imkan verecek şekilde yay gibi dağıtmaktadır. M –mode ışınların yayılması ya içinde dönen tek kristalin bulunduğu transduser ile (mekanik transducer) veya elektronik olarak sıra değiştiren çok sayıdaki kristallerin bulunduğu transduser ile başarılıdır. İki boyutlu ekokardiyografi M –mode kursörünün spesifik ölçümler için belli bir pozisyona getirilmesinde kullanılabilir. M –mode ve iki boyutlu ekokardiyografi birlikte kullanılınca aşağıdaki durumların teşhisinde ve değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptir. Sol ventrikül diyastolik ve sistolik çapları arasındaki oran sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu vermektedir. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun %50 den az olması sistolik disfonksiyon lehinedir.

1. Mitral darlığı.
2. Aort darlığı.
3. Sol ventrikül dilatasyonu.
4. Sağ ventrikül dilatasyonu.
5. İnfektif endokardit.
6. Atrial miksoma.
7. Perikardiyal effüzyon ve tamponad.
8. Konjenital kalp hastalıkları.

Doppler Ultrasonografi (PWD ve CWD):

Bu tetkikte gönderilen sesin gücü bir nesneye doğru hareket ettikçe artmakta uzaklaştıkça azalmaktadır. Vücutta bulunan kırmızı kan hücreleri ultrason dalgalarını geri kendi kaynağına yansıtan hareketli hedefler olarak davranmaktadır. Kırmızı kan hücrelerinin hızına ve hareket yönüne bağlı olarak ultrason dalgalarında frekans kayması

olacaktır. Kırmızı kan hücreleri transdüserden uzaklaşıyorsa yansıyan dalgaların frekansı daha düşük ve dalga boyları daha uzun olacaktır. Eğer kırmızı kan hücreleri transdüserde doğru hareket ediyorsa yansıyan dalgaların frekansı daha yüksek olacaktır. Böylece transduserde meydana gelen frekansın derecesi bize kalp içerisindeki kan akım hızları hakkında bilgi verir. İki tür doku doppler tetkiki yaygın olarak kullanılmaktadır.

Nabız-dalgalı Doppler:

İlk olarak kısa ultrason sinyali yayan daha sonrada dönen sinyali almak modunu değiştiren bir transduser kullanılır. Ultrasonun vücut içerisine sabit hızda hareket etmesi nedeniyle hedefin derinliği sinyalin yayılması ve dönmesi arasında zaman aralığı tespit edilir. Zaman aralığı ve incelenen hedef organın derinliği istenildiği gibi değiştirilir ve eş zamanlı olarak kaydedilen iki boyutlu ekokardiyografi ile ilişkilendirilebilir. Böylece incelenen dokunun yeri tam olarak tespit edilir. Ne yazık ki sinyalleri üretebilme oranında sınırlamalar vardır. Çünkü bir dalga bir sonraki gönderilmeden önce dönmemiş olabilir. Bu da sinyalin değişmesine sebep olarak yüksek hızların tanınmasını engellemektedir. Bu yüzden bu yöntem kalp içinde spesifik bölgelerdeki kan hızlarının değerlendirilmesinde kullanılmakta ancak orta derecede ve şiddetli kapak darlıklarında karşılaşılan yüksek hızların ölçülmesinde kullanılamaz. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan teknik olup ilk kez 1982 yılında tanımlanmıştır (200). İnvaziv olarak ölçülen doluş parametreleri ile transmitral PW doppler akım paternleri arasındaki ilişki Appleton ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (201). Transmitral PW Doppler akımının spektral analizinde 4 klasik safa belirlenmiştir.

İzovolemik relaksasyon periyodu:

Sol ventrikül volümü sabit kalmak koşuluyla aorta kapaklarının kapanmasından mitral kapakların açılmasına kadar geçen süredir. Diyastolik disfonksiyonda gözlenen ilk değişiklik izovolümetrik relaksasyon zamanında (IVRT) olur.

Hızlı doluş periyodu:

Mitral kapağın açılması ile sol ventrikülün hızlı doluşu başlar. E dalgası, E akım hızı hız zaman integrali ve Deselerasyon zamanı (DT) değerleri ile ifade edilir. DT ile sol ventrikülün diyastol sonu basıncı ve prognoz arasında güçlü ilişki bildirilmiştir (202).

Diyastaz:

Hızlı doluşu takiben sol atriyum ve sol ventrikül deki basınçların eşitlendiği durumdaki akımın en aza indiği yavaş doluş fazıdır.

Atriyal kontraksiyon:

Sinüs ritminde diyastol sonunda atrial kontraksiyon ile A dalgası oluşur. A dalgası, akım hızı, süresi ve hız zaman integrali değerleri ile ifade edilir. A dalgası LA doluş basıncı ve LV diyastol sonu basıncındaki artış ile paralellik gösterir. Diyastolik disfonksiyonu gösteren 4 değişik doluş paterni tanımlanmıştır.

Normal patern:

Sol ventrikül relaksasyon hızı, kompliyansı ve dolma basınçları normaldir. Erken diyastolik doluşun dominant, $E/A > 1$ olduğu doluş şeklidir. $DT < 220\text{msn}$, $IVRT < 100\text{msn}$ dir. Yaş ilerledikçe sağlıklı kişilerde de E/A oranı küçülmeye ve DT normal değerlerin üzerine çıkmaya başlar.

Gecikmiş relaksasyon:

Sol ventrikül gevşeme hızı azalmış ancak kompliyansı ve dolma basınçları normaldir. $E/A < 1$, DT ve $IVRT$ uzamıştır. Bu akım şekli, LA ve LV arasındaki erken diyastolik gradiyentin azalmış olmasına ve atriyal kontraksiyonun kompanzatuvar olarak güçlenmesine bağlı olarak gelişir.

Pseudonormalizasyon:

Gevşemedeki uzamaya ilaveten kompliyansa azalma mevcuttur. Sol atriyum basıncı daha da yükselir ve oluşan erken diyastolik gradiyent dominant E dalgasının oluşumu sağlayarak normal paterni taklit eder. Yüksek sol atrium basıncı nedeniyle pulmoner vende sistolik ileri akım hızı azalmış,atriyal geri akım hızı ise daha hızlı ve uzun sürelidir. $E/A > 1$, $DT: 150-200$, $IVRT < 100\text{msn}$ olarak saptanır. Pseudonormalizasyon, gecikmiş relaksasyon ile restriktif doluş paterni arasında bir geçiş formudur.

Restriktif patern:

Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada artmış miyokard sertliği belirgindir. Elastikiyetini kaybetmiş sol ventrikülün hızlı erken doluşu sol ventrikül basıncının hızla artmasına ve çok erken dönemde sol atrium basıncıyla eşitlenmesine neden olur. Hatta sol ventrikül basıncının sol atriyum basıncını geçmesi ile mitral yetmezliği görülebilir. Diyastolün daha sonraki dönemlerinde ventrikülün sertliği nedeniyle doluş oldukça sınırlanmıştır. Sonuçta $E/A > 2$, $DT < 150$ msn, $İVRT < 60$ msn olarak saptanır.

Sürekli dalgalı doppler:

Bu teknik yüksek hızların kaydedilmesine imkan vermektedir. Bu teknikte transducer sürekli olarak sinyal yaymaktadır ve bu da ayrı bir alıcı tarafından algılanmaktadır. Bu yöntem yüksek hızları kaydedebilmesine rağmen sinyalin çıktığı derinliği tayin edemez. Bu teknik kullanılarak kapak darlıklarında kesit boyunca oluşan basınç gradiyenti Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanabilir:

1. Basınç gradiyenti: $4x$ (hız)
2. Doppler tetkiki özellikle kapak darlıklarının değerlendirilmesinde kullanılır.

Renkli akım görüntüleme:

Bu teknik esas olarak çok sayıdaki doppler sinyallerini iki boyutlu ekokardiyografik görüntünün üzerine (süperpoze) ederek kalpteki kan akışının yönünün ve hızının renkli olarak görüntülenmesine imkan verir.

Transducere doğru olan kan akımını kırmızı transducerden uzaklaşan kan akımını mavi olarak gösterir. Çok yüksek hızlar (örneğin kapaklardaki darlık ve yetmezliklerde, ventriküler septal defektlerde) genellikle beyaz veya yeşil türbalans görüntü oluşur. Renkli akım görüntüsü aşağıdaki tanılarda büyük değere sahiptir.

1. Mitral yetmezlik.
2. Aort yetmezliği.
3. Ventriküler septal defekt ve diğer konjenital anomaliler.
4. Prostatik kapak disfonksiyonları

MATERYAL VE METHOD

Ocak-2002 ile Eylül-2003 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji bölümü izleminde bulunan, histopatolojik tanısını almış ve kombine bolus ve sürekli infüzyon şeklinde 5-FU +Leukoverin (De-Gramont) kemoterapisi uygulanan gastrointestinal kanserli hastalar çalışmaya alındı.

“De Gramont rejimi”:

Leukoverin	200 mg/m ² IV 2 saat infüzyon gün 1 ve 2
5-FU	400mg/m ² IV bolus gün 1 ve 2
5-FU	600mg/m ² IV 22 saat infüzyon gün 1 ve 2 (14 günde bir, toplam 12 kür)

Hastalardan kalp hastalığı öyküsü olan (angina, hipertansiyon, kapak hastalıkları), sol ventrikül pompa fraksiyonu %50' nin altında olan, renal hastalığı olan (serum kreatinin >1.5mg/dl) ve karaciğer hastalığı olan (bilirubin >2 mg/dl , ALT > normalin üst limiti) çalışmadan çıkartıldı. Bu çalışmaya 28 hasta alındı. Hastaların hiçbirisi kardiyak fonksiyonu ve QT aralığını etkileyecek Klass 1A ve Klass 3 antiaritmik ilaç kullanmıyordu.

25 hasta adjuvant, 3 hasta palyatif tedavi aldı. Bütün hastalar antiemetik profilaksi olarak kemoterapinin her gününde 5-HT3 antagonisti olan Granisteron 1mg/gün kullandı. Hastalara bu çalışmanın amaçları ve nasıl yapılacağı konusunda bilgi verilip imzalı onayları alındı.

Çalışma protokolü:

Bazal değerlendirmede klinik muayene, plazma Troponin I, EKG, ve Ekokardiyografi uygulandı. Kemoterapi yukarıda bahsedilen şema dahilinde santral venöz kateterden intravenöz olarak uygulandı. Plazma Troponin I ve EKG analizleri ilk siklünden önce 24. saatte ve 6. siklüse kadar her siklünden önce ve sonrasında her 3 siklüste bir yapıldı.

M-modu, 2D ve renkli doppler ekokardiyografi bazal, tedavinin 1.,3. ve 6. aylarında uygulandı. Bütün hastalar için kemoterapi ve izlem süresi 6 ay olarak planlandı.

Elektrokardiyografi:

12 yollu EKG 50mm /saniye hızla ilk siklusun başında ve 24. saat sonunda ve her siklusta kemoterapiden önce aynı EKG aleti kullanılarak kaydedildi. Kalp hızı ve ritm, QRS mesafesi, ST anormallikleri, QT mesafesi ve toplam QRS voltajı analiz edildi. QT mesafesi aşağıda belirtildiği şekilde kalp hızına göre düzeltilti. QRS voltajı 6 standart derivasyonlarda R dalgasının pik noktasından S dalgasının sonuna kadar olan mesafe ölçülerek hesaplandı. Bu derivasyonlar QRS voltajındaki farklılıkları minimize etmek amaçlı olarak seçildi.

QT mesafesi

Her bir derivasyondaki ardışık beş atım kabul edilerek R-R ve Q-T mesafeleri ölçüldü. QT mesafesi QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının isoelektrik hatta olduğu noktası baz alınarak ölçüldü. U dalgası varlığında QT mesafesi T ve U dalgası arasındaki eğrinin en alt noktasından ölçüldü. Düzeltilmiş QT mesafesi Bazetts formülüne göre hesaplandı. ($DQT : QT/(RR)^{1/2}$). Hastaların durumlarından habersiz 2 gözlemci tarafından hastaların QT mesafeleri ölçüldü.

Hesaplanmış 5 aralığın ve gözlemcilerin ortalama değerleri alınarak ölçümler arasındaki farklılıklar asgariye indirildi. Herhangi bir derivasyonda $DQT > 440$ ms anormal uzama olarak belirlendi. Her bir kaydın QT maksimum değeri karşılaştırmalarda ve ortalamaların hesaplanmasında kullanıldı.

QT mesafesi sapması

Standart 12 derivasyon çekilmiş EKG 'deki maksimum ve minimum düzeltilmiş QT mesafeleri arasındaki fark QT dispersiyonu olarak belirlenir. Bu ölçümler iki araştırmacı tarafından yukarıda belirtildiği gibi hasta ve kemoterapi siklüsü gözetilmeden yapıldı. Her iki araştırmacının ölçümlerinin ortalaması sonuç olarak alındı. QT d: 60m/sn üzeri anormal uzamış kabul edildi.

Ekokardiyografik inceleme:

Standart 2 yönlü ve M modlu Ekokardiyografi Hewlett-Packard modelinde 2000 görüntüleme sistemi olup 2.7 ve 3.5 m hız transduserdir. M modu, nabız-dalga ve sürekli dalga Doppler kayıtları 100 mm/saniye hızla kaydedildi. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine göre kardiyak boyutlar ölçüldü. Sol ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmek için nabız-dalga Doppleri apikal 4 odacık pozisyonunda örnek pencere mitral yaprakların ucunda yerleştirildi. Diyastolik akım yönü ile ekran çizgisi arasındaki açının mümkün olduğunca kısa olması ve her bir kayıta <20 derecenin altında olması gereklidir. Pik erken mitral kapak dolum hızı (E dalgası), pik atriyal dolum hızı (A dalgası), pik erken ve atriyal dolum hızı (E/A), ve E dalgasının deselerasyonu ölçülmektedir. İsovolumetrik relaksasyon periyodu M-mode kürsürü anterior mitral orifisle sol ventrikül çıkış yolu arasına konularak hesaplandı. Komplet M-mod, 2D, ve renkli Doppler Ekokardiyografileri bazal, Kemoterapinin 1., 3. ,6., aylarında uygulandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye 20 disk Simpson formülü kullanılarak hesaplandı.

Laboratuvar yöntemi:

Kan örnekleri dilüsyon oranı kan toplandıktan sonra 1/10 olan monovette içeren sodyum sitrat (0.106) solüsyonuna boşaltılıp 1080 Rpm hızda 60 dakika sentrifüj edildi. Plazma ayrılıp anında analiz edildi. TNI laboratuvar çalışmalarında belirlenmesinde immün enzimatik floresan teknikle örnekleme kullanıldı. Bu metotta bağımsız epitoplara bağlanan 2 TNI'ya özgün monoklonal antikor kullanılır. Böylece iskelet kası TNI ile kros reaksiyon vermez.

İstatistiksel analiz:

Bütün sonuçlar ortalama olarak alındı. İstatistiksel testler Friedman Farklılık Analizi (parametrik olmayan-K ile ilgili örnekleme) ve Wilkoksun işaretli sıralama analizi (parametrik olmayan iki ilişkili örnekleme) uygulandı ve $p < 0.05$ altı istatistiksel olarak anlamlıdır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerleri ve E/A oranı lineer methodla analiz edildi.

SONUÇLAR

Çalışma popülasyonu Leukoverin+5-FU (De Gramont) kemoterapi rejimi ile tedavi edilen 28 hastayı içermektedir. Hastaların ortalama yaşı 60 (min:36, maks:76) olup, 17 hasta erkek, 11 hasta kadındır. Hastaların diğer karakteristik özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir. Bütün hastalar planlanan kemoterapiyi tamamladı.

Klinik seyir:

Bütün hastalarda bazal kardiyak fonksiyonlar normaldir. Hastaların hiçbirisi ilaç verilmesi sırasında veya sonrasında klinik olarak akut kardiyolojik olay geçirmedi. Hastaların hiçbirinde izlem sırasında iskemik kalp hastalığı veya kalp yetmezliği gözlenmedi.

Kardiyak troponin I (TNI):

28 hastanın 336 tedavi siklusu sırasındaki toplam 252 kan örneği alınıp TNI ölçümü için toplandı. Bazal değerlendirme yani birinci siklusun öncesi, birinci siklusun 24.saat, 6 siklusun her birinde kemoterapi öncesi ve sonraki her üç siklusda bir kemoterapi öncesi alınan TNI değerleri normal sınırlardaydı.(Tablo 2).

EKG:

Kemoterapi öncesi ve sonrası EKG kayıtlarında anormal ritm bozukluğu, iskemik ST segment ve QRS süresi ve voltaj değişiklikleri saptanmadı. Bazal QT-d değerleri üç hasta dışında normal sınırlar içerisindeydi. Kemoterapinin 24.saatinde anlamlı QT maksimum ve QT-d değişiklikleri saptandı ($p<0.05$). Bu durum devam edip ileriki sikluslarda artarak devam etti. Her bir 3 siklusda yapılan QT maksimum ve QTd kayıtlarının eskileriyle karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (Şekil 2) (Tablo 3).

Ekokardiyografi:

Bütün hastalarda bazal ekokardiyografik parametreler normaldir. Sistolik ve diyastolik parametrelerde kemoterapi sonrası herhangi bir anlamlı anormallik saptanmadı. Bazal ve izlem ekokardiyografi bulguları tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

<i>Özellik</i>	<i>n (%)</i>
Performans durumu (WHO)	
0	7 (%25)
1	18 (%64.2)
2	3 (%10.7)
Cinsiyet	
erkek	17 (%60.7)
kadın	11 (%39.3)
Kanser tipi	
Kolorektal	23 (%82.1)
- evre 3	20 (%71.4)
- evre 4	3 (%10.7)
Mide	3 (%10.7)
- evre 3	1 (%3.5)
- evre 4	2 (%6.8)
Pankreas	1 (%3.5)
Safra kesesi	1 (%3.5)
Tedavi şekli	
adjuvan	25(%89.2)
palyatif	3 (%10.8)

Tablo 2. Troponin I sonuçları

Zaman	Troponin I
Bazal	<0.5
24.saat	<0.5
kürler*:	
2. kür	<0.5
3.kür	<0.5
4.kür	<0.5
5.kür	<0.5
6.kür	<0.5
9.kür	<0.5
12.kür	<0.5

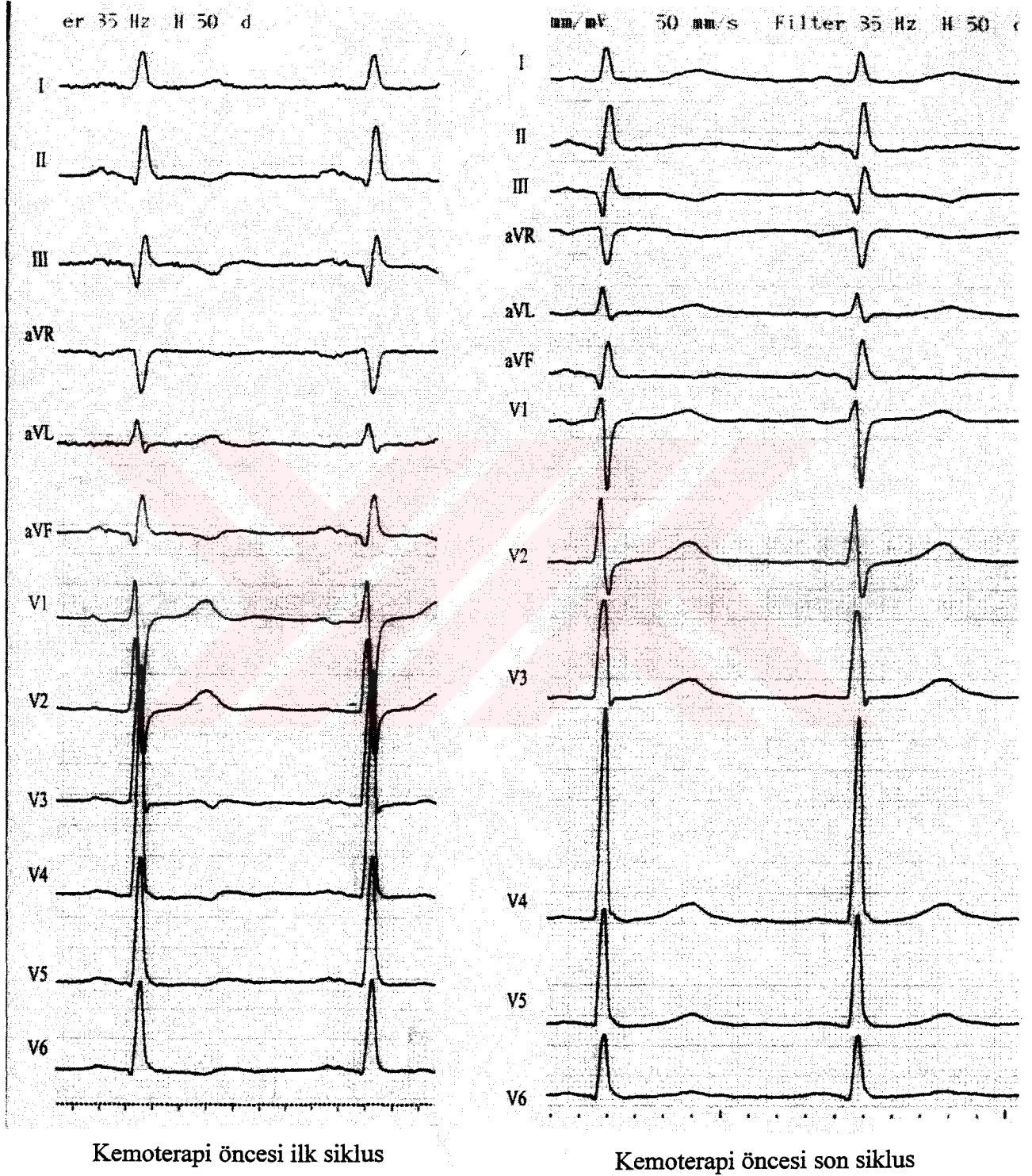
- her siklus öncesinde

Tablo 3. Düzeltilmiş Q-T max ve Q-T dispersiyon sonuçları

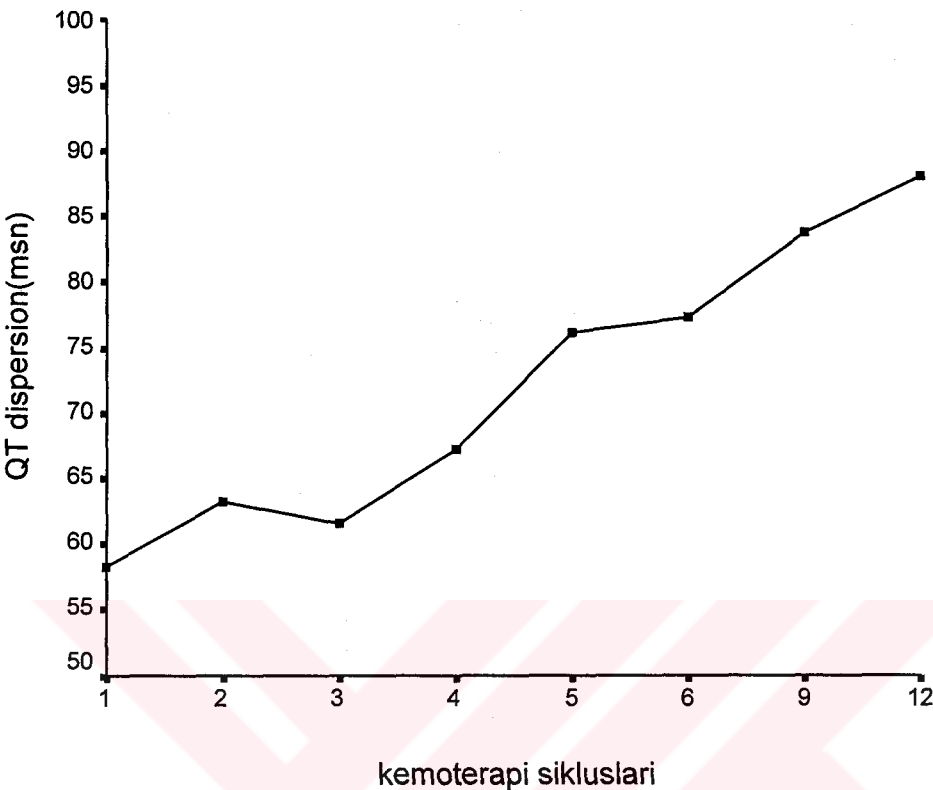
Zaman	Q-Tmax (msn)	Q-T dispersion (msn)
	(ortalama $\pm$ SD)	(ortalama $\pm$ SD)
Bazal	467.61 $\pm$ 20.82	56.51 $\pm$ 13.50
24.saat	470.05 $\pm$ 23.84	63.41 $\pm$ 14.82
kürler*:		
2. kür	466.32 $\pm$ 26.78	62.09 $\pm$ 10.78
3.kür	470.38 $\pm$ 30.02	60.25 $\pm$ 10.32
4.kür	474.89 $\pm$ 30.38	65.94 $\pm$ 13,03
5.kür	481.37 $\pm$ 31.78	73.00 $\pm$ 17.04
6.kür	489.15 $\pm$ 32.03	76.26 $\pm$ 11.46
9.kür	489.69 $\pm$ 38.18	79.69 $\pm$ 13.09.
12.kür	497.58 $\pm$ 35.43	83.76 $\pm$ 13.12

* her siklus öncesinde

Şekil 2. Kolorektal kanser nedeniyle adjuvan kemoterapi alan 61 yaşındaki bir erkek hastanın ilk siklus ve son siklus arasındaki QT dispersion değişimini gösteren örnek EKG analizi.



Şekil 3. Tüm grubun sikluslar boyunca QT dispersion değışimi.



Tablo 4. Hastaların ekokardiyografi bulguları

Zaman	Ekokardiyografi bulguları			
	EF (Ortalama ± SD)	E/A (Ortalama ± SD)	DT (Ortalama ± SD)	İVRT (Ortalama ± SD)
Bazal	%64.39 ± 5.59	0.92 ± 0.24	252.67 ± 37.96	93.64 ± 14.31
1. ay	%63.00 ± 5.43	0.95 ± 0.22	243.53 ± 33.30	101.89 ± 18.88
3. ay	%63.14 ± 4,37	0.88 ± 0.21	250.53 ± 44.08	103.75 ± 20.02
6. ay	%64.98 ± 4,44	0.97 ± 0.23	250.17 ± 35.23	102.67 ± 13.90

TARTIşMA

Bu çalışmada leukoverin+5-FU ile tedavi edilen 28 hasta seri ekokardiyografik inceleme, plazma TNI lmleri ve EKG kayıtlarıyla incelendi. Ekokardiyografi sistolik ve diyastolik parametrelerde anlamlı değişiklikler göstermedi. Ayrıca TNI değerleri tüm hastalarda ve tüm ölçümlerde saptanabilen değerlerin altındaydı. EKG kayıtlarının hiçbirinde koroner iskemi, miyokard hasarı ve ciddi ritm bozukluğu saptanmadı. Ancak, kemoterapinin 24.saatinde anlamlı QT maksimum ve QT d artışı saptandı. Bu artış sonraki siklularda artarak devam etti.

5-FU'nin kardiyak toksisitesi ciddi olmakla birlikte sık değildir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hastalarda dikkatli takiplere rağmen %1.5 hastada gözlenmektedir (5). Bu küçük hasta grubunda kliniksel olayın gelişme olasılığı oldukça düşüktür. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre 10 kat daha fazla 5-FU bağlı kardiyotoksisite görülmektedir (5). Böylece 5-FU'in kardiyak fonksiyonlar üzerinde etkisi olup altta yatan anormallik varlığında ortaya çıkmaktadır. En çok kullanılan kemoterapetik ilaç olan 5-FU'nun kardiyak toksisitesine neden olan mekanizmanın anlaşılması bu subklinik olayların açıklanmasında önemlidir.

Antrasiklin kemoterapisi alan çocuklarda (196) ve hematolojik malignansi nedeniyle antrasiklin kemoterapisi alanlarda TNI yüksekliği bildirilmiştir (205, 206). Son zamanlarda bazı trler yüksek doz kemoterapi uygulanan agresif seyirli malignite hastalarında troponin I yüksekliğinin ileride gelişmesi muhtemel sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmasının tahmininde önemli olduğunu bildirmişlerdir (17,199,207,208). Buna karşın çalışmamızda seri plazma TNI ölçümlerinde artış saptanmayıp aynı zamanda ekokardiyografik değerlendirmede de hem sistolik hem diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu saptanmadı. Bütün hastalar leukoverin+5-FU tedavisini yüksek dozda ve muhtemel en toksik doz uygulama şekliyle almalarına karşın (uzun süreli infüzyon) sol ventrikül disfonksiyonu saptanmadı. Bunun, alışma grubundaki hiçbir hastada kardiyovasküler hastalığının olmaması ve çalışma grubunun az sayıda hasta ile yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

QT mesafesi kalbin repolarizasyonunu gösterip kalp hızından etkilkenir. Kalp hızıyla düzeltilip kardiyak kas kütlesinin artmasına veya kalp kasında senkronizasyon artışına sekonder miyokardın replorazisyon anormalliklerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (209). Uzamış QT mesafesi sağlıklı kişilerde (18), TİP II DM (20),

nefropati (210), TİP I DM (211,212) gibi pek çok klinik durumda ani ölüm ve kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. QT mesafesi epikardiyal yüzeydeki (213) uzaysal farklılığın derecesini belirlemekte olup QT mesafesindeki zamansal farklılıkların uyarının geri kazanılmasındaki heterojeniteyi yansıttığı söylenebilir (214). Uniform olmayan repolarizasyon malign ventriküler aritmilerin gelişmesinde önemli bir substrat rolü oynayabilmektedir (215).

QT mesafesinin ölçülmesi T dalgası ile ilgili değişikliklerde, ara sıra olan U dalgasının ortaya çıkmasında ve elektriksel aktivitenin etkisinde bazen zor olabilir. Otomatize ölçümler bu amaçla geliştirilmiş olup manuel ölçümünden üstün değildir. Her bir derivasyon QT maksimum ve QT minimumu gösterir, fakat karşılaştırmalarda sıklıkla V2-V3 QT mesafesinin ölçülmesi kullanılmaktadır (216).

1990'larda standart EKG kayıtlarında derivasyonlar arası QT mesafesi farklılıkları yalnızca maksimum QT mesafesinin ölçülmesinden daha güçlü bir bilgi sağladığı gösterildi (217). Yöntemlerde bazı problemler olmasına karşın pek çok çalışmada artmış QT dispersiyonunun gelecek kliniksel olaylarda risk belirleyicisi olduğu ifade edildi. QT dispersiyonunun normal kişilerde, miyokard infarktüsü (22) olan, uzun QT sendromu (22,166,196,203-217) olan kalp yetmezliği (218) ve hipertrofik kardiyomiyopatisi (219) olan farklı hasta gruplarında mortalitenin belirleyicisi olduğu bildirilmektedir. Ayrıca pek çok çalışmada artmış QT dispersiyonu aritmik olaylar, ani kardiyak ölüm (218-221) ve ilaçların indüklediği proaritmik aritmilerde (222,223), özellikle ilaçların indüklediği Torsade de Pointesin (224) oluşumunda prediktif değeri olan önemli markırdır.

Periferik kök hücre transplantasyonu için yüksek doz siklofosfamid içeren kemoterapi alan hastalarda yapılan bir çalışmada QT dispersiyonu yüksek doz siklofosfamid verilmesinden sonraki akut kalp yetmezliği gelişmesinin belirlenmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. QT mesafesinin uzaması lokal hasar veya multifokal kardiyak kası dejenerasyonunun neden olduğu ventriküllerin recovery zamanının uzamasını göstermekte olduğu iddia edilmiştir. QT dispersiyonunun anormalliklerin ekokardiyografiden daha erken gösterilmesinde sensitif bir marker olduğu bildirilmiştir (166).

Antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalarda kümülatif antrasiklin dozlarıyla QT dispersiyonu artmaktadır (225-228). Yapılan iki çalışmada, bu artış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıyla ters orantılı bulunurken (225,226), sonraki iki çalışmada bu durum gösterilememiştir (227,228). QT dispersiyonuna 5-FU etkisi daha önce rapor

edilmemiştir. Çalışmamızda 5-FU bazlı kemoterapiden sonra QT dispersiyonu artmıştır ancak bu artış sol ventrikül disfonksiyonuyla sonuçlanmamıştır.

Malesef, küçük bir hasta grubunun takibine dayanan bu çalışmanın sonuçlarına göre, QT mesafesi uzamasına ve QT dispersiyonu artışına (düzeltilip veya düzeltilmeden) bakarak 5 FU bazlı kemoterapide hastaların kardiyak seyirleri hakkında kesin, sonuçsal öneriler yapmak zordur. Aritmi gibi herhangi bir risk, QT mesafesi uzaması ve QT dispersiyonun artması geri döndüğünde ortadan kaybolmaktadır. Bu nedenle, bu soruları cevaplayabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. En azından 5 FU'e sekonder kardiyotoksisite özellikle zemininde kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda daha sık gözleendiği bilindiğinden, EKG değişikliği gelişen bu tür hasta grubunda yakın kardiyolojik izlem önerilir.

Folinik asitin QT mesafesi ve QT dispersiyonuna etkisi konusunda bilgi yoktur. Folinik asitin 5 FU'e eklenmesinin 5-FU'in kardiyak etkilerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (5,6). Buna karşın, QT dispersiyonu artışına antiemetikler gibi pek çok medikasyon katkıda bulunmaktadır. Bizim hastalarımız antiemetik ilaç olarak granisteron aldılar. Bazı çalışmalarda, 5-HT3 antagonistlerinin kardiyak ritm üzerinde minor geri dönüşümlü etkileri olduğu bildirilmektedir (229-231). Bu ilaçlar arasında granisteron kardiyak ritm üzerine etkisi en az olan ilaç olup kalp hastalığı olanlara güvenle verilebileceği belirtilmektedir (230-233). Yine de, granisetronun QT mesafesi ve QT dispersiyonu üzerine olası etkisini gözardı etmek mümkün değildir. Ancak granisteronun ritm üzerine etkisi kısa süreli ve hızla geri dönüşümlüdür. Çalışmamızda EKG kayıtları kemoterapi öncesinde ve granisteron kullanımı öncesinde çekilmiştir. Böylece son granisteron dozu ile EKG kaydı arasındaki süre 12 gündür. Dolayısıyla, hastalarımızdaki granisetronun QT dispersiyonu üzerine olası etkisini gözardı edebiliriz.

Sonuç olarak leukoverin+5-FU tedavisi kardiyak hastalığı olmayan 28 hastada QT mesafesi ve QT dispersiyonunda anlamlı artışlara neden oldu. QT mesafesi üzerine etkileri olan anti aritmik ajanlar gibi diğer medikasyonların bu etkiyle etkileşime girip girmediği dikkatle değerlendirilmelidir. 5-FU bazlı kemoterapi alanlarda malign aritmi gelişiminde prediktif değeri üzerine kliniksel etkisinin olup olmadığını göstermek için uzun dönem takiplere ve geniş araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1795-801.
- 2) Akhtar S, Salim K, Bano Z. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology* 1993; 50: 441-4.
- 3) Meyer C, Anton Calis K, Burke L, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 729-36
- 4) Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982; 68: 505-10.
- 5) Schober C, Papageorgiou E, Harstrick A, Bokemeyer C, Mugge A, Stahl M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer* 1993; 72: 2242-7.
- 6) Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Efremidis M, Zinelis A, Beldecos D, et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy – a survey of 427 patients. *Med Sci Monit* 2002; 8: 151-7.
- 7) Grandi AM, Pinotti G, Morandi E, Zanzi P, Bulgheroni P, Guasti L, et al. Noninvasive evaluation of cardiotoxicity of 5-fluorouracil and low doses of folinic acid: a one-year follow-up study. *Ann Oncol* 1997; 8: 705-8.
- 8) Carrio I, Estorch M, Berna L, Germa JR, Alonso C, Ojeda B, et al. Assessment of anthracycline-induced myocardial damage by quantitative indium-111 myosin-specific monoclonal antibody studies. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 806-12.
- 9) Yamada T, Matsumori A, Tamaki N, Morishima S, Watanabe Y, Yonekura Y, et al. Detection of adriamycin cardiotoxicity with indium-111 labeled antimyosin monoclonal antibody imaging. *Jpn Circ J* 1991; 55: 377-83.
- 10) Viniegra M, Marchetti M, Losso M, Navigante A, Litovska S, Senderowicz A, et al. Cardiovascular autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 23: 227-31.
- 11) Billingham ME, Bristow MR. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Symp* 1984; 3: 71-6.

- 12) Chapelle JP. Cardiac troponin I and troponin T: recent players in the field of myocardial markers. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 11-20.
- 13) Stubbs P. The cardiac troponins uses in routine clinical practice. Experience from Gusto and other clinical trials. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl. N): N59-63.
- 14) Stromme JH, Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Amesen H. Markers of myocardial injury in blood following PTCA: a comparison of CKMB, cardiospesific troponin T and troponin I. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 693-9.
- 15) La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, Vincenzi M. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of non myocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 482-5.
- 16) Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-9.
- 17) Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, La Vecchia L, Mezzena G, Raimondi R. Serum cardiac troponin I levels and ECG/Echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7 g/m²) cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 277-82.
- 18) Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19: 1391-400.
- 19) Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC, The Eurodiab IDDM Complications Study Group. Prevelance of Q-T interval dispersion in type I diabetes and its relation with cardiac ischemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 702-7.
- 20) Naas AAO, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, et al. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes: a cohort study. *BMJ* 1998; 316: 745-6.
- 21) Sawicki PT, Kiwitt S, Bender M, Berger M. The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998; 243: 49-56.
- 22) Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-8.

23. Kemeny N, Daly J, Reichman B et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-465.
24. Arazaki M, Ishitsuka H, Kuruma I et al. N-oxycarbonyl substituted 5'-deoxy-5-fluorocytidines. *Eur Patent Appl* 1992; no. 92121538.0.
25. Judson IR, Beale PJ, Trigo JM et al. A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a single oral dose of 14 C-labelled drug. *Invest New Drugs* 1999; 17: 49-56.
26. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 85-104.
27. Miwa M, Ura M, Nishida M et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-Fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274-1281.
28. Fujii S, Kitano S, Ikenaka K et al. Effect of coadministration of uracil or cytosine on the anti-tumor activity of clinical doses of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and level of 5-fluorouracil in rodents. *Gann* 1979; 70: 209-214.
29. Hoff PM. The tegafur based dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidines, UFT/Leucovorin (ORZEL) and S-1: a review of their clinical development and therapeutic potential. *Invest New Drugs* 2000; 18: 331-342.
30. Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T et al. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 748-755.
31. Heidelberger C, Chandhari NK, Dannenberg P, et al. Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179: 663.
32. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). In *Cancer principles and practice of Oncology* 375-512, Liippincott-Raven, Philadelphia.
33. Santi DV, McHenry CS, Raines RT, Ivanetich KM. Kinetics and thermodynamics of the interaction of 5-fluoro-2'-deoxyuridylate and thymidylate synthase. *Biochemistry* 1987; 26: 8606.
34. Sotos GA, Grogan L, Allegra CJ. Preclinical and clinical aspects of biomodulation of 5-FU. *Cancer Treat Rev* 1994; 20: 11.

35. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, et al. For the Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896.
36. Bleiberg H. Role of chemotherapy for advanced colorectal cancer: new opportunities. *Semin Oncol* 1996; 23; 42.
37. Myers CE, Calis KA, Burke LB, Walawander CA et al: Antineoplastic effect of the fluorouracil in human cells. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1994; 269; 39.
38. Malet-Martino MC Bermadou J Martino R et al. ¹⁹F NMR spectrometry evidence for bile acid conjugates of α -fluoro β -alanine as the main biliary metabolites of antineoplastic fluoropyrimidine in humans. *Drug Metab Dispos* 1988; 18. 78-84.
39. Lemaire L Malet-Martino MC, de Forni et al. Cardiotoxicity of commercial 5-FU vials stems from alkaline hydrolysis of this drug. *Br J Cancer* 1992; 66: 119-127.
40. Lemaire L Arellano M Malet-Martino M et al. A novel metabolite of 5-FU in humans: 2-fluoro-3- hidroksipropionat. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: 1225a.
41. Chu E, Allegra CJ. Mechanisms of clinical resistance to 5-FU chemotherapy. In: Hait WN, ed. *Advances in cancer research*. Norwell, MA: Kluwer Academic, 1996: 175.
42. Aschele C, Sobrero A, Faderan MA, Bertino JR. Novel mechanisms of resistance to 5-FU in human colon cancer (HCT-8) sublines following exposure to two different clinically relevant dose schedules. *Cancer Res* 1992; 52: 1855.
43. Wang F-S, Aschele C, Sobrero A, Chang Y-M, Bertino JB. Decreased folylpolyglutamate synthetase expression: a novel mechanism of fluorouracil resistance. *Cancer Res* 1993; 53: 3677.
44. Barbour KW, Berger SH, Berger FG. Single amino acid substitution defines a naturally occurring genetic variant of human thymidylate synthase. *Mol Pharmacol* 1990; 37: 515.
45. Chu E, Drake JC, Koeller DM, et al. Induction of thymidylate synthase associated with multidrug resistance in human breast and colon cancer cell lines. *Mol Pharmacol* 1991; 39: 136.
46. Chu E, Koeller DM, Johnston PG, Zinn S, Allegra CJ. Regulation of thymidylate synthase in human colon cancer cells treated with 5- fluorouracil and interferon-gamma. *Mol Pharmacol* 1993; 43: 515-27
47. Keyomarsi K, Samet J, Moinar G, Pardee AB. The thymidylate synthase inhibitor, ICI D 1694, overcomes translational detainment of the enzyme. *J Biol Chem* 1993; 268: 15142.

48. Ardalan B, Leichman CG: Phase II study of 5-FU and its modulation in advanced colorectal cancer. *Cancer Treatment Review* 1976; 3: 175.
49. Pinedo H Mand Peters GF. Fluorouracil: Biochemistry and pharmacology. *J.Clin Oncol* 1988; 6: 1653.
50. Harris BE, Carpenter JT, Diasio RB. Severe 5-FU toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency as a potentially more common pharmacogenetic syndrome. *Cancer* 1993; 68: 499.
51. Diasio RB, Lu ZH. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2239.
52. Ridge SA, McLeod HL, Gonzalez FJ, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 497.
53. O'Connell MJ, Martenson JA, Berenbaum MJ: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Eng J Med* 1994; 331: 502.
54. Etienne MC, Milano G. Marked fluctuations in drug plasma concentrations caused by use of portable pumps for fluorouracil continuous infusion. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1005.
55. Harris BE: Severe 5-FU toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer* 1991; 68: 499.
56. Houyau P, Gay C, Grope CE: Severe 5-FU toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *J. Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1937.
57. Wadler S, Benson III AB, Engelking C, et al. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3169.
58. Cascinu S Fedeli A: Octerotide versus loperamide in the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer* 1989; 63: 1026.
59. Moertel CG, Fleming TR, Mayer CE. Hepatic toxicity associated with 5-FU plus Levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2386.
60. Locke LK; A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-FU related stomatitis. *Cancer* 1993; 72: 2234.
61. Lokich JD, Joacob J: Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 798.

62. Atkins JN: Fluorouracil the palmar-plantar erythrodysesthesia. *Ann Intern Med* 1985; 102; 419.
63. Takimoto CH, Lu ZH, Zhang R, et al. Severe neurotoxicity following 5-FU- based chemotherapy in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Clin Cancer Res* 1995; 2: 477.
64. Kimmel DW et al: 5-FU effect mechanism. *Mayo Clinic Proc* 1993; 68: 363.
65. Martin DS: Clinical update on the role of 5-FU in the treatment of colorectal carcinoma. *Semin Oncology* 1992;19 (suppl): 49.
66. Gaveau T, Banzet P, Marneffe H, et al. Troubles cardia-vasculaires au cours d'infusions d'anti-mitotiques a fortes doses. 30 observation cliniques. *Anesth Anal Rean* 1969; 26: 311-327.
67. Dent RG, Mc Coll I. 5-FU and angina. *Lancet* 1975; I: 347-348.
68. Roth A, Kolaric K, Popovic S. Cardiotoxicities of 5-FU (NSC-19893). *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 1051-1052.
69. Norbertus C. Robben, M.D. Andrew W. Pippas, M.D, and Joseph O. Moore, M. D. The syndrome of 5-FU Cardiotoxicity. *Cancer* 1993; 71: 493-509.
70. Von Hoff DD, Rozenweig M, Piccart M: Cardiotoxicities of Anticancer agent. *Semin Oncol* 1982; 9: 23-33.
71. Pottage A, Holt S, Ludgate S, et al. 5-FU cardiotoxicity *BMJ* 1978; I : 547.
72. Praga C, Beretta G, Labianca R. Cardiac toxicity from antitumor therapy. *Oncology* 1980; 37: 51-8.
73. Grem JL, Chabner BA, Collins JM: *Cancer chemotherapy principles and practice* .Philadelphia JB Lippincott 1990; 180: 224.
74. Soukop M, Mc Vie Jg, Calman KC: Fluorouracil Cardiotoxicity, (letter) *BMJ* 1978; 1: 422.
75. Sullivan RD, Young CW, Miller E, Glatstein N, Clarkson B, Burchenal JH: The clinical effect of continuous administration of fluorinated pyrimidines. *Cancer Chemother Rep* 1960; 8: 77-83.
76. Ansfield FJ, Schroeder JM, Curreri AR. Five years clinical experience with 5-FU *Jama* 1962; 181: 85: 9.

77. Underwood D, Groppe C, Esai A, Yiannikas I et al. Coronary insufficiency and 5-fluorouracil therapy. A case report review and suggestion regarding mechanism. *Cleae Clinical J Med* 1983; 50: 29-31.
78. Kleinman NS, Lebane S : 5-FU Chemotherapy. *Am J Med* 1987; 82: 5668.
79. Burger AL, Mannio F: Cardiotoxicity of 5-FU. *Cancer Deat Rep*; 2198782: 45-46.
80. Seifert P, Baker LH Reed ML, Vaitkevicius VK: Comparison of bolus injection in treatment of patients with adenocarcinoma: *Cancer* 1975; 36: 123-128.
81. Ensley J, Patel B, Kloner R, Kish J et al. The clinical syndrome of 5-FU Cardiotoxicity. *Invest New Drugs* 1989; 7: 104-109.
82. Patel B, Kloner RA Ensley J et al. 5-FU Cardiotoxicity: Left ventricular dysfunction and effect of coronary vasodilators. *Am J Med Sci* 1987; 294: 238-43.
83. Eskilsson J, Albertson M, Mercke C. Adverse effect during induction chemotherapy treatment with cisplatin and 5-FU. *Radiother Oncol* 1988; 13: 41-6.
84. Gradishar W, Vokes E, Schilsky R, et al. Vascular events in patients receiving high-dose infusional 5-Fluorouracil-based chemotherapy: the university of Chicago experience. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 8-15.
85. Chaudary S, Song Syt Jaski be. Profound, yet reversible heart failure secondary to 5-FU. *Am J Med* 1988; 85: 454-6.
86. Raina A, Ferrante F, Bisol A et al. Cardiotoxicity during chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Tumori* 1987; 73: 359-361.
87. Ferrari E, Taillan B, Tibi T, et al. Toxicite Cardiaque Du Fluorouracile: Aspect typiques et atypiques. A propos de 8 observations. *Ann Cardiol Angeiol* 1992; 41: 191-5.
88. Jakubowski AA, Kemeny N. Hypotension as a manifestation of Cardiotoxicity in three patients receiving cisplatin and 5-FU. *Cancer* 1988; 62: 266-9.
89. Lang Stevenson D, Mikhailidis DP, Gillett DS. Cardiotoxicity of 5-FU. *Lancet* 1977; II: 406-7
90. Lieutaud T, Brain E, Golgran-Toledano D, et al. 5-FU cardiotoxicity: A unique mechanism for ischaemic cardiopathy and cardiac failure? *Eur J Cancer* 1996; 32A: 368-9.
91. Anderson NR, Lokich JJ, Moore C. The syndrome of 5-FU cardiotoxicity: An elusive Cardiopathy. *Cancer* 1993; 72: 2242-2247.
92. Mc. Lachan SA, Millward MC Toner GC et al. The spectrum of 5-FU Cardiotoxicity. *Med J Aust* 1994; 161:207-9.

93. Leone B, Rabinovich M, Ferrari CR, et al. Cardiotoxicity as a result of 5-FU therapy. *Tumori* 1985; 71: 55-7.
94. Maurer U, Harle M, Jungius KP. 5-Fluoruracil: Cause of a fatal myocardial infarction during combined radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol* 1996; 172: 257-9.
95. Villani F, Guiindani A, Pagnoni A: 5-FU Cardiotoxicity. *Tumori* 1989; 65: 487-95.
96. Kuzel T, Esperaz B, Gren D, et al. Thrombogenicity of intravenous 5-FU alone or in combination with cisplatin. *Cancer* 1990; 65: 885-9.
97. Clavel M, Simeonep, Grivet B. Toxicite cardiaque du 5-Fluorouracile: Revue de la litterature, cinq nouveaux cas. *Presse Med.* 1988; 17: 1675-8.
98. Collins -C, Weiden PL. Cardiotoxicity of 5-FU. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 733-6.
99. Unverdorben M, Birkenhake S, Kunkel B et al. Reversible global left ventricular dysfunction in patient coronary arteries following continuous infusion of 5-fluorouracil. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 461-6.
100. Coronel B, Madonna O, Mercatello A, et al. Myocardiotoxicity of 5-FU. *Intensive Care Med* 1988; 14: 429-30.
- 101 MC Kendall GR, Shurmann A, Anamur M, et al. Toxic Cardiogenic shock associated with infusion of 5-FU. *Am Heart J* 1989; 118: 184-6.
102. Misset B, Escuider B, Lerclercq et al. Acute myocardiotoxicity of 5-FU. *Intensive Care Med* 1990; 16: 210-11.
103. Sasson Z, Morgan CD, Wang B et al. 5-FU related toxic myocarditis.case reports and pathological confirmation. *Can J Cardiol* 1994; 10: 861-4.
104. Sanani S, Spaulding MB, Masud , ARZ, et al. 5-FU Cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 1123-25.
105. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: A prospective study. *J. Clin Oncol* 1989; 7: 509-14.
106. Millward MJ, Ganju V, Buck M. Cardiac arrest: A manifestation of 5-FU cardiotoxicity. *Aust NZ J Med* 1988; 14. 429-30.
107. Davidson JA. Prevention of 5-fluoruracil associated cardiotoxicity. *Aust NZ J Med* 1994; 24. 321.
108. Gradishar W, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: A critical review. *Ann Oncol* 1988; 1: 8: 409-14.

109. Escudier B, Alexandre JB, Leclercq B, et al. Cardiotoxicite du 5-FU: Caracteristiques, mecanisme, conduite pratique. *Presse Med* 1986; 15: 1819-21.
110. Burger AJ, Mannio S : 5-FU induced coronary vasospasm. *Am Heart J* 1987; 114: 433-6
111. Oleksowicz L, Bruckner HW. Prophylaxis of 5-FU induced coronary vasospasm with calcium channel blockers. *Am J Med* 1988; 85: 750-1.
112. Anand AJ. Fluorouracil Cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 2287-8.
113. Thyss A, Falewee MN, Leborgne, L et al. Cardiotoxicite du 5-fluoro-uracile: Spasme ou toxicite myocardique directe? *Bull Cancer* 1987; 74: 381-5.
114. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, et al. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-FU chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res* 1993 ; 53: 3028-33.
115. Thyss A, Gaspard MH, Marsault R, et al. Very high endotelin plazma levels in patients with 5-FU cardiotoxicity (letter). *Ann Oncol* 1992; 3: 88.
116. Cwikiel LM, Zhang B, Eskilsson J, et al. The influence of 5-FU on the endothelium in small arteries; an electron microscopic study in rabbits. *Scanning Microsc* 1995; 9: 561-.76.
117. Cwikiel LM, Eskilsson J, Albertsson M et al. The influence of 5-FU and methotrexate on vascular endothelium: An experimental study using endotelial cell in culture. *Ann Oncol* 1996; 7: 731-37.
118. Wenzel DG, Comsa GN. A model system for measuring comparative toxicities of cardiotoxic drugs for cultured rat heart myocytes, endotelial cells and fibroblasts: II. Doxorubicin, 5-FU and cyclophosphamide. *Toxicology* 1984; 33: 117-28.
119. Freeman NJ, Costanza ME. 5-FU associated cardiotoxicity. *Cancer* 1988 ;61: 36-45.
120. Satoh H, Hashimoto K. Effects of fltorafur and 5- fluorouracil on canine sinoatrial node. *Jpn J Pharmacol* 1983; 33: 357-362.
121. Millart H, Brabantl, Jorenzato M, et al. The effect of 5-FU on contractility and oxygen uptake of the isolated perfuse rat heart. *Anticancer Res* 1992; 12: 571-6.
122. Matsubara I, Kamiya J, Imai S. Cardiotoxic effect of 5-Fluorouracil in the quinea pig. *Jpn J Pharmacol* 198; 30: 871-9.
123. Andersson M, Domellöf L, Haggmark, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and pharmacokinetics after hepatic intra arterial infusion of 5-FU. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 22: 251.

124. Arellano M, Malet-Martino, Martino R et al. The anticancer drug 5-FU is metabolized by the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoracetate. *Br J Cancer* 1998; 77: 79-86.
125. Tamatsu, Nakazawa M, Imai S, et al. ³¹P-topical nuclear magnetic resonance (³¹P-TMR) studies of cardiotoxic effects of 5-Fluorouracil (5-FU) and 5-deoxy-5-fluorouridine (5-DFUR) *Jpn J Pharmacol* 1984; 34: 375-9
126. Koenig H, Patel A. Biochemical basis for fluorouracil neurotoxicity: the role of krebs cycle inhibition by fluoroacetate. *Arch Neurol* 1970; 23: 155-60.
127. Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, et al. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe Fluorouracil toxicity: *N Engl J Med* 1985; 313: 245-49.
128. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase: biochemical basis for familial pyrimidinuria and severe 5-FU-induced toxicity. *J Clin Invest* 1988; 81: 47-51.
129. Milano G, Etienne MC. .Potential importance of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer chemothreapy. *Pharmacogenetic* 1994; 4: 301-6.
130. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-FU. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 215-37.
131. Petit E Milano G, Levi F, et al. Circadian rhythm-varying plazma concantration of 5-FU during a five-day continous venous infusion at constant rate in cancer patients. *Cancer* 1991; 68: 499-501.
132. Harris BE, Song R, Soong SJ, et al. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and 5-FU levels with evidence for circadian rhythm-variation of enzyme activity and plazma drug levels in cancer patients receiving 5-FU by protracted continous infusion. *Cancer Res* 1990; 50: 197-201.
133. Etienne MC Lagrange JL, Dassonville O, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer chemothreapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2248-53.
134. Köhne CH, Thuss-Patience P, Friderich M, et al. Raltrexed (Tomudex): an alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-FU associsated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 1998 ;77 : 973-77.
135. Levillian R. Lesions cardiaques observees en microscopie optique chez le rat wistar apres ingestion de 5-Fluoro-Uracile. *Med Besancon* 1972; 2-3: 340-2.

136. Levillian R. Myocardite experimentale; etude anatomique de 210 coeurs de rats ayant ingere du 5-Fluoro-uracile. C R Soc Biol 1972; 2-3: 340-2.
137. Lemaire L, Malet-Martino MC, Longo S, et al. Fluoroacetaldehyde as cardiotoxic impurity in fluorouracil (letter). Lancet 1991; 337: 560.
138. May D, Wandl U, Becher R et al. Cardiotoxicity of 5-FU. Dtsch Med Wschr 1990; 115: 618-21.
139. Sorbette F, Simon I, Bonneterre J, et al. Etude prospective multicentrique des accidents cardiaques survenus au cours de traitements comportant du 5-FU. Therapie 1992; 47: 371-73
140. Weidmann B, Jansen W, Heider A, et al. 5-FU cardiotoxicity with left ventricular dysfunction under different dose regimens. Am J Cardiol 1995; 75: 194-5.
141. Thyss A, Milano G, Schneider Met al. Circulatig drug levels in patients presenting cardiotoxicity to 5-FU (letter). J Clin Oncol 1988; 24: 1675-6.
142. Escuider B, Conscience G, Nkam M, et al. Cardiotoxicite du 5-FUe: a propos d'un nouveau cas. Arch Mal Coeur Vaiss 1985; 10: 1579-81
143. Vorobiof DA. Cardiotoxicity of 5-FU. S Afr Med J 1982; 61: 634-5.
144. Rozenmann Y, Gurewich J, Gotsman MS. .Myocardial ischemia induced by topical usage of 5-FU. Int J Cardiol 1995; 49: 282-3,
145. Milano G, Etienne MC, Cassuto-viquer eet al. Influence of sex and age on fluorouracil clearence. J Clin Oncol 1992; 10: 1171-5.
146. Blütters-Sawatzki R, GrathwohlJ, Mertens R et al. Severe Cardiototoxicity of high dose 5-FU in combination with folinic acid, Cisplatin and Metathroxate in a 14 year old boy with nasopharyngeal carcinoma (Schmincke tumors) Oncol 1995; 52: 291-4.
147. Roberts R, Gowda KS, Ludbrook PA, et al. Specisity of elevated serum MB CPK activity in the diagnosis acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1975 ; 36 :433.
148. Klein MS, Shell WE, Sobel BE. Serum creatinine phosphokinase (CPK) isoenzymes after intramucular injections, surgery and myokardial infarction. Experimental and clinical studies. Cardiovasc Res 1973; 7: 412.
149. Apple FS, Rogers MA, Sherman WM,et al. Profile of creatinine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. Clin Chem 1984; 30: 413.
150. Siegel AJ, Silverman LM, Evans WJ. .Elevated skeletal muscle creatinine phosphokinase MB isoenzyme level in marathon runners. JAMA 1983; 250: 2835.

151. Keshgegian AA, Feiberg NW. Serum creatinine phosphokinase MB isoenzymes in chronic muscle disease. Clin Chem 1984; 30: 575.
152. Shahangian S, Ash KO, Wahlstrom NO Jr et al. Creatinine kinase and lactate dehydrogenase isoenzymes in serum of patients suffering burns, trauma or myocardial infarction. Clin Chem 1984; 30: 1332.
153. Hartmann F, Kampmann MF, Frey N, et al. Biochemical markers in the diagnosis of coronary disease. Eur Heart J 1998; 19: N12.
154. Apple FS, Ricchiuti V, Voss EM, et al. Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay. Eur Heart J 1998; 19: N31.
155. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 1993; 88: 101.
156. Schweitzer P. The values and limitation of the QT interval in clinical practice. Am Heart J 1992; 124: 1121-6.
157. Abildskov JA. The prolonged QT interval. Ann Rev Med 1979; 30: 171-9.
158. Fukui S, Otani N, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Ohnuki A, Miyazawa T, Nawashiro H, Shima K: Female gender as a risk factor for hypokalemia and QT prolongation after subarachnoid hemorrhage. Neurology 2002; 59: 134-136.
159. Basil M Ru Dusky, MD, FCCP. EKG abnormalities Associated with hypocalcemia. Chest 2001; 119; 668-669.
160. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, Hutchison S. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. Am J Med. 2003 Feb 1; 114 (2): 135-41.
161. Gurunath P Parale, Arjun R Adnaik Padmakar M Kulkarni. Dynamics of QT dispersion in acute myocardial infarction. Indian Heart J; 55: 628-31.
162. Afsar N, Fak AS, Metzger JT, Van Melle G, Kappenberger L, Bogousslavsky J. Acute stroke increases QT dispersion in patients without known cardiac diseases. Arch Neurol: 2003 Mar; 60 (3): 346-50.

163. Claudia RL. Cardosa, Gil F. Salles, Waldemar Deccache. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus. Results of a long term follow up prospective study *Journal of diabetes and its complications* 17; 2003: 169-178.
164. Murry A, McLaughlin NB, Campbell R WF. Measuring QT dispersion: man versus machine. *Heart* 1997; 77: 539-542.
165. Tran HT, Fan C TU WQ, Kertland H, LiL, Kluger J, Chow MSS. QT measurement : a comparison of three simple methods. *Ann Noninv Electrocardiol* 1998; 81: 471-77.
166. Hirohisa Nakamae, Kei Tsumura, Masayuki Hino, Tomoshige Hayashi, Noriyuki Tatsumi. QT dispersion as a predictor of acute heart failure after high dose cyclophosphamide. *Lancet* 2000, 355: 805.
167. Gupta M, Thaler HT, Steinherz L. Presence of prolonged dispersion of QT intervals in late survivors of childhood anthracycline therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Dec; 19 (8): 533-42.
168. Englis M: Srdeční troponiny v diagnostice poskození myokardu. *Labor Aktuell* 1997; 4: 13-16.
169. Baum H, Collinson P, Gurr E, et al: Multicenter evaluation of a 3rd generation troponin T assay, Roche Diagnostics Publ, 2000.
170. Baum H, Collinson P, Gurr E, et al: An improved assay for troponin T (3rd generation) was evaluated in nine clinical centres on the Elecsys 2010 and 1010 analysers. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (Suppl): Abstract H054, S439.
171. Englis M, Sochman J: Klinická biochemie nestabilní anginy pectoris, *Labor Aktuell* 1999; 2: 5-8.
172. Lindahl B: The FRISC experience with troponin T. *Eur Heart* 1998; 19 (Suppl.N) : N51-N58.
173. Adams JE: 3. rd generation troponin T assay: Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. *Am Heart J* 1996; 131: 308-12.
174. Smith SC: Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-8.

175. Lund M: Serum troponins T and I after elective cardioversion. *Eur Heart J* 2000; 21: 245-53.
176. Denvir MA: Changes in skeletal and cardiac muscle enzymes during the Scottish Coast Triathlon. *Scott Med J* 1999; 44: 49-51.
177. Neumayr G: Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol* 2001; 87: 369-71.
178. Bertsch T: Significance of serum troponin T in the differential diagnosis of myocardial infarct vs rhabdomyolysis vs renal insufficiency. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 1392-4
179. Englis M: Srdeční troponiny: Rok poté, *Labor Aktuell* 2000; 3: 7-10
180. Englis M: Biomarkery poškození myokardu, IV. Sjezd Slovenske spoločnosti klinické biochemie, Stara Lubovňa, kveten 2000.
181. Musso P: Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. *Clin Biochem* 1999; 23: 125-30.
182. Prellwitz W: Diagnostic and differential diagnostic value of troponins. *Med Klin* 1996; 91: 336-42.
183. Ver Elst KM, Spapen HD: Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-7.
184. Giannitsis E, Müller-Bardorf M, Kurowski V, et al: Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
185. James P, Ellis CJ, Whitlock RM: Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *Br Med J* 2000; 320: 1502-4.
186. Horenstein MS: Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Ol Genet Metab* 2000; 71: 436-44.

187. Sparano J: Troponins for predicting cardiotoxicity from cancer therapy. *Lancet* 2000; 356: 1947-8.
188. Hudis C, Seideman A: Characterization of cardiac dysfunction in the Herceptin clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 1998; Abstr 24.
189. Meinardi MT; Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev.* 1999; 25: 237-44.
190. Hermann EH, Ferrans VJ: Preclinical animal models of cardiac protection from anthracycline-induced cardiotoxicity. *Semin Oncol* 1998; 25 (Suppl.): 15-21.
191. Bertinchant JP, Robert E: Comparison of the diagnostic value of cardiac troponin I and T determinations for detecting early myocardial damage and the relationship with histological findings after isoprenaline-induced cardiac injury in rats. *Clin Chim Acta* 2000; 298: 13-28.
192. Zhang J, Takeda K, Yu Z-X, et al: Comparison of immunofluorescent labeling for cardiac troponin T and troponin I in doxorubicin-induced cardiomyopathy in spontaneously hypertensive rats (SHR). *FDA Science Forum* 1998; Poster Abstracts, Abstract C1.
193. Hermann EH, Lipshulz SE: Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res* 1998; 58: 195-97.
194. Fink F-M, Genser N, Fink C, et al: Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med Pediat Oncol* 1995; 25: 185-89.
195. Lipshultz SE. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997;96:2641-48.
196. Missov E: Increased Circulating Levels of Cardiac Troponin I in Anthracycline-Treated Patients. *Circulation* 1996;94 (Suppl. I), 732.

197. Benvenuto GM, La Vachia L: Assessment of cardiotoxicity of high dose cyclophosphamide with electrocardiographic, echocardiographics, and troponin I monitoring in patients with breast tumors. *Ital Heart J* 2000; 11 (Suppl): 1457 – 63.
198. Ferrari E: Is troponin I of prognostic value in the detection of anthracyclin cardiac toxicity? *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl): 621 (Abstract).
199. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al: Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517-22.
200. Tabatake A, Inoue M, Asau M, et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiography technique. *Jpn Circ J* 1982; 46: 92-102.
201. Appleton CP, Hatle LK, Pop RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40.
202. Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, et al. Doppler derived mitral acceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in post infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 201-8.
203. Bazett HC. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Hearts* 1920; 7: 353-70.
204. Sahn JD, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978, 58: 1072-83.
205. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, Sill H. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003; 82: 218-22.
206. Missov E, Calzolari C, Davy JM, Leclercq F, Rossi M, Pau B. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 537-41.

- 207 Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 710-5.
- 208 Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Martinoni A, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003; 49: 248-52.
209. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Progr Cardiovasc Dis* 2001; 43 (Suppl): 1-45.
210. Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M. Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39: 77-81.
211. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 1381-3.
212. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, et al. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type I diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18: 199-205.
213. Cowan JC, Hilton CJ, Griffiths CJ. Sequence of epicardial repolarization and configuration of the T wave. *Br Heart J* 1988; 60: 424-33.
214. Sylven JC, Horacek BM, Spencer CA, Klassen GA, Montague TJ. QT interval variability on the body surface. *J Electrocardiol* 1994; 17: 179-88.
215. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pace* 1997; 20: 2625-40.
216. Kautzner J. QT interval measurements. *Cardiac Electrophysiology Review* 2002; 6: 273-7
217. Day CP, McComb JM, Cambell RW. QT dispersion: An indication of arrhythmic risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4.
218. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-9.
219. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-6.
220. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 550-3.

221. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71: 511-4.
222. Campbell RW, Furniss SS. Practical considerations in the use of sotalol for ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 80A-85A.
223. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsades de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86: 1376-82.
224. Malik M, Batchvarov VN. Clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-66.
225. Bender KS, Shematek JP, Leventhal BG, Kan JS. QT interval prolongation associated with anthracycline cardiotoxicity. *J Pediatr* 1984; 105: 442-4.
226. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1906-10.
227. Ferrari S, Figus E, Cagnano R, Iantorno D, Bacci G. The role of corrected QT interval in the cardiologic follow-up of young patients treated with adriamycin. *J Chemother* 1996; 8: 232-6.
228. Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A, Jantunen E, Hartikainen J. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Int Med* 1999; 245: 359-64.
229. Keefe DL. The cardiotoxic potential of the 5-HT₃ receptor antagonist antiemetics: Is there cause for concern? *The Oncologist* 2002; 7: 65-72.
230. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT, Parviainen T. Effects of granisetron with doxorubicin or epirubicin on ECG intervals. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 5: 502-4.
231. Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 2003; 9: 1276-86.
232. Carmichael J, Philip PA, Forfar C, Harris AL. An open study to assess the safety, tolerance and pharmacokinetics of an intravenous infusion of granisetron given at 3 mg over 30 s in patients receiving chemotherapy for malignant disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 37: 134-8.

233. Aapro M, Bourke JP. Rapid intravenous administration of granisetron prior to chemotherapy is not arrhythmogenic: results of a pilot study. Eur J Cancer 2003; 39: 92-31.

