

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

LENFOMA VE SOLİD TÜMÖR TANILI PEDIATRİK
ONKOLOJİ HASTALARINDA ANTRASİKLİNE BAĞLI
AKUT VE KRONİK KARDİYOTOKSİSİTENİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra KARATAŞ

İZMİR-2025

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

LENFOMA VE SOLİD TÜMÖR TANILI PEDIATRİK
ONKOLOJİ HASTALARINDA ANTRASİKLİNE BAĞLI
AKUT VE KRONİK KARDİYOTOKSİSİTENİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra KARATAŞ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. Deniz KIZMAZOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemoterapötik Ajanların Kardiyotoksitesi.....	3
2.1.1. Antrasiklinler	3
2.1.1.1. Yapısal Özellikler.....	3
2.1.1.2. Antrasiklin Türevleri	4
2.1.1.3. Antitümör Etki mekanizması.....	7
2.1.2. Diğer anti-tümör antibiyotikler	20
2.1.3. Alkilleyici ajanlar	20
2.1.4. Anti- metabolitler.....	22
2.1.5. Bitki alkaloidler	23
2.1.6. Monoklonal Antikorlar	24
2.2. Radyoterapiye Bağlı Kardiyotoksiste	24
2.2.1. Perikardiyal Hastalık	25
2.2.2. Miyokardiyal Hastalık	26
2.2.3. Kapak Hastalıkları	27
2.2.4. Koroner Arter Hastalığı	27
2.2.5. Periferik Arter Hastalığı.....	28
2.2.6. Aritmiler	28
2.3. Kardiyotoksistede İzlem	28
2.3.1. Kardiyotoksisteyi Değerlendirmede Kullanılan Metodlar.....	29
2.3.1.1. Akciğer Grafisi.....	29

2.3.1.2. Elektrokardiyografi	29
2.3.1.3. Holter Monitorizasyon	29
2.3.1.4. Ekokardiyografi.....	29
2.3.1.5. Radyonüklid çalışmalar.....	32
2.3.1.6 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	34
2.3.1.7. Endomiyokardiyal Biyopsi.....	35
2.3.1.8. Biyokimsaya Belirleyiciler.....	36
2.4.1. Antrasiklinlerin Kümülatif Dozunun Azaltılması.....	38
2.4.2. Diğer Antrasiklin Türevlerinin Kullanımı	38
2.4.3. Lipozomal Antrasiklinler	38
2.4.4. İnfüzyon Süresindeki Değişiklikler	39
2.4.5. Kardiyoprotektanlar	40
2.4.6. Tedavi	42
2.4.6.1. Beta Blokerler	42
2.4.6.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Blokajı	43
3.1.Çalışma Grubu	44
3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	44
3.3. Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi	44
3.4. İstatistiksel değerlendirme	48

4. BULGULAR.....49

4.1. Hastaların genel özellikleri	49
4.2. Hastaların tanıları ve tutulum yerlerinin değerlendirilmesi	50
4.4. Mediastene yönelik radyoterapi ve cerrahi girişim uygulaması.....	53
4.5. Kemoterapi öncesi kardiyak değerlendirme.....	54
4.6. Kardiyotoksiste gelişen hastalar	57
4.6.1. Akut Kardiyotoksiste gelişen hastalar	57
4.6.2. Erken Başlangıçlı Kronik Kardiyotoksiste Gelişen hastalar	59
4.6.3. Geç Başlangıçlı Kronik Kardiyotoksiste gelişen hastalar	60
4.7. Kardiyotoksiste gelişen hastalarda ilaç kullanımları.....	61
4.8. Kardiyotoksiste olan ve olmayan gruplar arasında demografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi	61
4.9. Kardiyotoksiste ön görüşünde Doksorubisin toplam kür sayısı ve kümülatif dozunun rolü (ROC analizi):	69
4.10. Kardiyotoksiste için risk faktörlerinin belirlenmesi (Regresyon analizi):	70
4.11. Hastaların sağkalım analizi	73

5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇ.....	85
7. KAYNAKÇA.....	87
8. EKLER.....	107
8.1. EK.1 ETİK KURUL ONAYI	107
8.2 EK.2. OLGU VERİ KAYIT FORMU	109
8.3. EK 3. BENZERLİK DEĞERLENDİRME RAPORU	114



TEŞEKKÜRLER

Tez sürecim boyunca danışmanlığıyla yol göstericim olan, karşılaştığım her sorunu bir şekilde kolaylaştıran, akademik bilgisiyle yolumu aydınlatan, asistanlık sürecimde ve kişisel hayatımda gösterdiği içtenlikle bir abla olarak hep yanımda olan çok değerli hocam Doç. Dr. Deniz Kızmazoğlu'na,

Bilimsel ortamlarda tezimi sunmama ve kendimi ifade etmeme fırsat sunan, bilgi ve deneyimiyle ilham veren değerli hocam Prof. Dr. Refik Emre Çeçen'e,

Bilgi ve deneyimleriyle yoluma ışık tutan, destekleriyle eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Dilek İnce'ye ve Prof. Dr. Nur Olgun'a

Tez çalışma sürecimde desteğini esirgemeyen, sorularıma zaman ayırarak yanıt veren ve katkılarıyla sürecime değer katan Sayın Prof. Dr. Mustafa Kır'a

Asistanlık dönemi boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma,

Yollarımızın kesiştiği için çok şanslı hissettiğim, birlikte gülüp birlikte yorulduğum, sadece arkadaşım değil, İzmir'deki ailem olan canım eşkıdemlerime ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her adımında yanımda olan, koşulsuz sevgileri ve sabırlarıyla beni bugünlere getiren canım aileme,

Asistanlığımın en zor ve en yorgun günlerinde desteği ile hayatımı kolaylaştıran ve verdiği güç ile daha umutlu hissettiğim yol arkadaşım Hakan'a teşekkür ederim.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Antrasiklinlerin kardiyotoksisite riski için doz oranları (27)	7
Tablo 2: Antrasiklinlerin Antitümör Etkileri (8).....	9
Tablo 3: Kardiyotoksisite sınıflaması ve özellikleri (5).....	15
Tablo 4: Kansere Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksisite Tanımları (27)	32
Tablo 5: Billingham skorlama sistemi	35
Tablo 6: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	49
Tablo 7: Hastaların tanı dağılımı.....	50
Tablo 8: Primer tümör bölgeleri.....	50
Tablo 9: Mediasten tutulumlarının dağılımı.....	51
Tablo 10: Antrasiklin türevlerinin tek ve kümülatif dozları	52
Tablo 11: Doksorubisin kümülatif doz grupları.....	52
Tablo 12: Doksorubisin kür sayıları ve infüzyon süreleri.....	53
Tablo 13: Hastaların akciğer grafisi ve elektrokardiyografi bulguları.....	55
Tablo 14: Tedavi öncesi ekokardiyografi bulguları	56
Tablo 15: Akut kardiyotoksisite gelişen hastalar	57
Tablo 16: Akut kardiyotoksisite gelişen hastalarda patolojik ekokardiyografik bulguların değerlendirilmesi	58
Tablo 17: Erken başlangıçlı kronik toksisite gelişen hastalar	59
Tablo 18: Geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite gelişen hastalar	60
Tablo 19: Kardiyotoksisite sonrası kullanılan ilaçlar.....	61
Tablo 20: Kardiyotoksikite gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması.....	62
Tablo 21: Tanı gruplarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 22 : Primer tümör bölgelerinin ve mediasten tutulumunun karşılaştırılması.....	63
Tablo 23: Tedavi öncesi ekokardiyografik incelemeleri.....	64
Tablo 24 : Tedavi sonrası ekokardiyografilerinin değerlendirilmesi	65
Tablo 25 : Kardiyotoksikite alt gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan EF ve FS değerlerinin karşılaştırılması	66
Tablo 26 : Kemoteröpatik ajanların karşılaştırılması	67
Tablo 27 : Doksorubisin dozlarını karşılaştırılması	68

Tablo 28 : Radyoterapi alanlar ve almayanların karşılaştırılması	69
Tablo 29 : Kardiyotoksite için Dokсорubisin kür ve kümülatif dozunun prediktif değerinin değerlendirilmesi.....	70
Tablo 30: Kardiyotoksite için risk faktörlerinin belirlenmesi (Binary Loistic regresyon analizi).....	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Antrasiklinlerin kimyasal yapısı (8).....	3
Doksorubisin kümülatif doz ve kür sayısının kardiyotoksisite için prediktif değerleri (ROC eğrileri)	70

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

3DE	: Üç boyutlu Ekokardiyografi
ANKRP1	: Kardiyak Ankrin Tekrar Proteini
ANP	: Atrial Natriüretik Peptit
APAF-1	: Apoptotik Proteaz Aktivasyon Faktörü-1
AV	: Atriyoventriküler
BNP	: B Tipi Natriüretik Peptit
CBR	: Karbonil Redüktaz
CBR1	: Karbonil Redüktaz Tip 1
CBR3	: Karbonil Redüktaz Tip 3
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FS	: Fraksiyonel Kısalma
GLS	: Global Longitudunal Strain

I-123 MIBG	: İyot-123 Metaiyodobenzilguanidin
IVC	: İnferior Vena Cava
LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Metotreksat
MUGA	: Multigated Radyonüklid Anjiografi
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa b
NP	: Natriüretik peptit
PEG	: Polietilen glikol
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
RNA	: Ribonükleik Asid
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RT	: Radyoterapi
SHİ	: Stres Hız İndeksi
SPECT	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

SVC : Superior Vena Cava

Top II α : Topoizomeraz 2 Alfa

Top II β : Topoizomeraz 2 Beta

TnT : Troponin T

TnI : Troponin I



ÖZET

Amaç: Kemoterapi protokollerinin gelişmesi ve multidisipliner yaklaşımların yaygınlaşması sayesinde çocukluk çağı kanserlerinde uzun dönem sağ kalım oranları artmıştır. Ancak, yaşam süresinin uzaması ve sağ kalım oranlarının yükselmesi, tedaviye bağlı yan etkilerin daha ayrıntılı incelenmesini gerektirmiştir. Antrasiklinler, modern kanser tedavisinde önemli bir yere sahip olmakla birlikte kardiyotoksik etkileri tedavi etkinliğini sınırlayabilmektedir. Bu çalışmada son 10 yılda merkezimizde antrasiklin tedavisi gören hastalarda kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 2013-2023 yılları arasında lenfoma ve solid tümör tanısıyla takip edilen ve antrasiklin tedavisi alan 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların Çocuk Onkoloji Bilim Dalı bölüm dosyaları ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na ait kardiyolojik inceleme kayıtları değerlendirilerek hasta verileri elde edildi.

Bulgular: Son on yılda merkezimizde takip edilen 721 hastanın bölüm dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar arasından yeterli dosya bilgisine ulaşılan 287 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 80,7 (1,8-327,9) ay olarak saptandı. Hastaları 133'ü (%46,3) kız, 154'ü (%53,7) erkekti. Dokuz hastada (%3) tanıda kalp hastalığı, 35 hastada (%12) aile öyküsünde kalp hastalığı vardı. Hastaların %31,7'si (n:91) lenfoma, %68,2'si (n:196) solid tümör tanısı almıştı. Hastaların %29,3'ünde mediasten tutulumu ve %9,4'ünde mediastene radyoterapi öyküsü vardı. Hastaların %98,2'si antrasiklin türevlerinden sadece doksorubisin almıştı. Kardiyotoksisite gelişme oranı %14,6 (n:42) iken, bu hastaların %69'unda akut; %12'sinde erken başlangıçlı kronik ve %19'unda geç başlangıçlı kronik toksisite olarak geliştiği belirlendi. Kardiyotoksisite gelişen hastaların ortalama yaşı 96,5 (6,10 208,6) ay, kız/erkek oranı ise 0,9 idi. Akut kardiyotoksisite bulguları arasında en yaygın olanı taşikardi idi; EKG'de en sık sinüs taşikardisi saptandı. On hastada kardiyak marker pozitifliği vardı. Erken başlangıçlı kronik toksisite gelişen beş hasta mevcuttu ve bir hastada kümülatif doz 450 mg/m²'ye ulaşmıştı. Geç başlangıçlı kardiyotoksisite gelişen

sekiz hasta mevcuttu ve bir hastanın kümülatif dozu 480 mg/m²'ye ulaşmıştı. Kardiyotoksisite gelişiminde yaş, cinsiyet, lenfoma veya solid tümör tanıları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Mediastinal radyoterapi alan Hodgkin lenfoma iki hastada kardiyotoksisite gelişti fakat tüm hastalar değerlendirildiğinde radyoterapi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Antrasiklin öncesi ve sonrası ekokardiyografileri karşılaştırıldığında kardiyotoksisite grubunda ejeksiyon fraksiyonunda ve fraksiyonel kısaltmada azalma olduğu tespit edildi (p=0,003 ve p=0,011). Mitral yetmezlik kardiyotoksisite grubunda daha yüksek bulundu (p=0,028). İnfüzyon süresiyle ilişkili anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Kür sayısı ve kümülatif doz arttıkça kardiyotoksisite riskinin arttığı belirlendi (p=0,009 ve p=0,002). Metotreksat, VEGF inhibitörleri, gempitabin ve mifamurtid kullanımının kardiyotoksisite ile ilişkili olduğu saptandı (p=0,01; p=0,012; p=0,038; p<0,001). Sağkalımlar incelendiğinde bir hastanın kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildiği görüldü.

Sonuçlar: Antrasiklinler çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım oranlarını iyileştiren başlıca ajanlardan biridir. Ancak kardiyotoksik yan etkileri terapötik indeksin daralmasına ve tedavinin güvenliğinin azalmasına yol açmaktadır. Çalışmamız kümülatif antrasiklin dozunun 200 mg/m²'nin altında tutulmasının kardiyotoksisite riskini azaltmada önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Kardiyotoksisiteyi erken bir aşamada tespit etmek ve önleyici yaklaşımlar geliştirmek hastaların uzun dönem sağ kalım süresince yaşam kalitesini iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Antrasiklin, Radyoterapi, Cerrahi, Kardiyotoksisite

ABSTRACT

Aim: Long-term survival rates in childhood cancers have increased significantly with the development in chemotherapy protocols and the widespread use of multidisciplinary approaches. However, increased survival rates have necessitated a more detailed examination of treatment-related late side effects. Although anthracyclines have an important place in modern cancer treatment, they may limit the efficacy of treatment due to serious side effects such as cardiotoxicity. In this study, we aimed to retrospectively evaluate acute and chronic cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines in our center in the last 10 years.

Materials and Methods: This retrospective study included patients under the age of 18 years who were diagnosed with lymphoma or solid tumor and treated with anthracycline between 2013 and 2023 in the Department of Pediatric Oncology, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine. Patient files of the Pediatric Oncology and Pediatric Cardiology departments were reviewed and data related to cardiotoxicity were analyzed.

Results: The departmental files of 721 patients who were followed up in our center in the last ten years were retrospectively reviewed. Among these patients, 287 patients with sufficient file information were included in the study. The median age of the patients in our study was 80,7 (1,8-327,9) months. Of the patients, 133 (46,3%) were female and 154 (53,7%) were male. Nine patients (3%) had heart disease at diagnosis and 35 patients (12%) had a family history of heart disease. Lymphoma was diagnosed in 31,7% (n:91) and solid tumor in 68.2% (n:196) of the patients. 29.3% of patients had mediastinal involvement and 9.4% had a history of radiotherapy to the mediastinum. Cardiotoxicity rate was 14,6% (n:42). Cardiotoxicity was acute in 69,0%, early onset chronic in 11,9% and late onset chronic toxicity in 19,1%. The median age of patients with cardiotoxicity was 96,5 (6,10 to 208,6) months and the female to male ratio 0,9. The most common sign of acute cardiotoxicity was tachycardia and the most common ECG finding was sinus tachycardia. Ten patients had positive cardiac markers. There were five patients with early-onset chronic toxicity and the cumulative dose reached 450 mg/m² one patient.

There were eight patients with late-onset cardiotoxicity and the cumulative dose reached 480 mg/m² one patient. There was no significant difference between age, gender, lymphoma or solid tumor diagnoses in the development of cardiotoxicity. Cardiotoxicity developed in two patients with Hodgkin's lymphoma who received mediastinal radiotherapy, but radiotherapy was not statistically significant when all patients were evaluated. When echocardiograms before and after anthracycline were compared, there was a decrease in ejection fraction and fractional shortening in the cardiotoxicity group (p=0,003 and p=0,011). Mitral regurgitation was higher in the cardiotoxicity group (p=0,028). No significant statistical difference was found in relation to infusion duration. The risk of cardiotoxicity increased as the number of courses and cumulative dose increased (p=0,009 and p=0,002). Methotrexate, VEGF inhibitors, gemcitabine and mifamurtide use were associated with cardiotoxicity (p=0,01; p=0,012; p=0,038; p=<0,001). When the survival rates were analyzed, it was observed that one patient died due to heart failure.

Conclusions: Anthracyclines are one of the main agents to improve survival rates in childhood cancers. However, their cardiotoxic side effects lead to a narrowing of the therapeutic index and a decrease in the safety of treatment. Our study suggests that keeping the cumulative anthracycline dose below 200 mg/m² may be an important factor in reducing the risk of cardiotoxicity. Detecting cardiotoxicity at an early stage and developing preventive approaches are critical to improve patients quality of life during long-term survival.

Keywords: Anthracycline, Radiotherapy, Surgery, Cardiotoxicity

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Kanser tedavisinde, erken teşhis ve yeni hedefe yönelik tedaviler sayesinde önemli gelişmeler kaydedilmektedir. Bu gelişmelerin yanında, antrasiklin kemoterapisi de modern kanser tedavisinde kritik bir rol oynamaya devam etmektedir (1). Doksorubisin ve daunorubisin gibi antrasiklin grubu kemoterapi ilaçları, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin Lenfoma, nöroblastom, sarkomlar, hepatoblastom gibi çeşitli çocukluk çağı kanserlerine karşı geniş etki spektrumuna sahip sitotoksik ajanlardır. Antrasiklinlerin tek başına veya kombinasyon halinde kullanılması gibi tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, 15 yaşından önce kanser teşhisi konan çocuklarda 5 yıllık yaşam oranının neredeyse %80'e ulaşmasını sağlamıştır. Bu tedavi başarısı, uzun dönemde hayatta kalanların maruz kaldığı geç dönem etkileri ve tedaviye bağlı morbidite ile değerlendirilmelidir (2).

Antrasiklinlerin kardiyotoksik yan etkileri, kanser tedavisindeki terapötik indeksini önemli ölçüde düşürmektedir (3). Kardiyotoksisite riskini yaş, cinsiyet, beraberinde kullanılan kemoteröpatik ajanlar, kümülatif antrasiklin dozu ve infüzyon süresi, mevcut kalp hastalığı ve mediastene alınan radyoterapi etkilemektedir. Risk faktörleri arasında en önemli faktör kümülatif antrasiklin dozudur. Tedaviden hemen sonraki akut etkiler arasında geçici aritmiler, geri dönüşümlü akut miyokardit, perikardit ve akut sol ventrikül yetmezliği bulunur. Akut ataklar tedavi edilebilmesine rağmen, medikal tedaviye rağmen kardiyak fonksiyonlarda azalma gözlenebilir. Daha yaygın olarak, kardiyak yan etkiler tedaviden yıllar sonra ortaya çıkabilir. Kronik kardiyotoksisite azalmış miyokardiyal kontraktilite ve aşırı sol ventrikül art yükünden kaynaklanır (4).

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite, klinik sunumuna göre üç kategoriye ayrılır:

1. Akut kardiyotoksisite
2. Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisit
3. Geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite

Bu kategoriler sadece ortaya çıkış zamanı ile ilişkili değildir, aynı zamanda hastanın klinik özellikleri ve kardiyotoksisitenin bilinen risk faktörleri ile ilişkileri açısından da farklılık gösterir (5).

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite değerlendirilmesinde akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, kontrast radyonüklid anjiyografi, endomiyokardiyal biyopsi, miyokardiyal hasarı gösteren biyokimyasal markerlar kullanılmaktadır (5).

1.2. Amaç

Çalışmanın amacı; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı tarafından 2013-2023 tarihleri arasında tanı alıp takip ve tedavi edilen lenfoma ve solid tümör tanıılı hastaların onkolojik tıbbi kayıtları analiz edilerek, kemoterapi rejimlerinde antrasiklin tedavisi ve/veya mediastene radyoterapi alan hastalarda gelişen akut ve kronik kardiyotoksisitenin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemoterapötik Ajanların Kardiyotoksisitesi

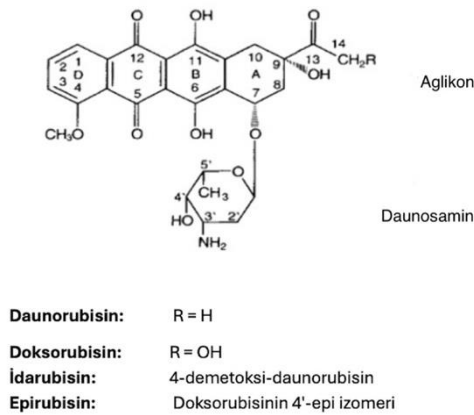
2.1.1. Antrasiklinler

2.1.1.1. Yapısal Özellikler

Antrasiklinler, kırmızı pigmentli antibiyotiklerdir. Kimyasal olarak amino-şeker ile kaplı aglikon halkası içerirler (6). Antrasiklinlerin keşfi 1951 yılında Nobel ödüllü Selman A. Waksman'ın *Streptomyces griseus* bakterisinden Rodomisin A'yı keşfetmesiyle başladı. 1964 yılında, daunorubisin İtalya'da izole edilen *Streptomyces peucetius* bakterisinden Arcamone ve ekibi tarafından keşfedildi. Bu keşif, antrasiklin ailesinin genişlemesine katkıda bulunarak kanser tedavisinde yeni umutlar doğurdu. Doksorubisin, 1969 yılında *S. peucetius*'un mutant bir suşundan izole edildi. Sonraki 50 yıl boyunca, antrasiklin grubuna nogalamisin, keyisin, aklasinomisin gibi birçok doğal antrasiklin analogu ve epirubisin, pirarubisin ve zorubisin, amrubisin ve idarubisin gibi yarı sentetik analoglar eklendi (7).

En sık kullanılan antrasiklin türevleri arasında yer alan doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin; farmakokinetik özellikleri bakımından farklılıklar gösterirken, epirubisin daha uzun yarı ömre ve dağılım hacmine, idarubisin ise lipofilik yapısıyla daha yüksek hücre içi alıma sahiptir (1).

Şekil 1. Antrasiklinlerin kimyasal yapısı (8)



2.1.1.2. Antrasiklin Türevleri

Adriamisin (Doksorubisin)

Adriamisin, diğer adıyla doksorubisin, *S. peucetius* adlı bakteriden izole edilmiştir. 1970'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik denemelerine başlanmış ve 1974 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (9). Yumuşak doku ve kemik sarkomları ile meme, over, mesane ve tiroid kanseri, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloblastik lösemi, hodgkin lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Doksorubisinin lipozomal formu, over kanseri, kaposi sarkomu ve multipl miyelom tedavisinde FDA onayı almıştır (10). Doksorubisin, intravenöz yolla uygulanır ve genellikle kemoterapi rejimlerinde 21 günde bir verilecek şekilde planlanır. Yüksek pigment içeriği nedeniyle kırmızı renkli bir sıvı görünümündedir. İlaç genellikle hızlı bir şekilde uygulanabilirken, infüzyon reaksiyonlarını azaltmak amacıyla daha yavaş verilmesi tercih edilir. Uygulamadan önce soğutulmuş bir alanda saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Yaklaşık 48 saatlik bir yarı ömre sahiptir. İlacın metabolizması enzimatik redüksiyonla gerçekleşir ve safra yolu ile atılır (11).

Adriamisinin sık görülen yan etkileri arasında yorgunluk, alopesi, bulantı, kusma ve mukozit bulunur. Miyelosupresyon ve sekonder malignite gelişimi riskini arttırabilir. Doksorubisinin intravenöz uygulanması sırasında ekstremitelerde meydana gelirse, ciltte ülserasyon ve nekroz gelişebilir. Topikal dimetil sülfoksit (DMSO, %99 çözelti) kullanımıyla yapılan prospektif bir klinik çalışmada, antrasiklin ekstremitelerden şüphelenilen 20 hastada DMSO günde altı kez uygulanıp hava ile kurutulduğunda, 14 gün boyunca herhangi bir ülserasyon gelişmemiştir (12). Doksorubisin, uzun süreli kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir (10).

Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksiste, kullanılan doz miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kümülatif 400 mg/m² doza ulaşıldığında hastaların %3-5'inde sol ventrikül disfonksiyonu gelişirken, bu oran 550 mg/m²'ye çıktığında %7-26 aralığına

yükselir (13,14). Geç kardiyotoksisite açısından bakıldığında, doksorubisin için 250 mg/m² ve üzeri dozların daha yüksek bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (15).

Epirubisin

Epirubisin, doksorubisinin 4'-epimeridir ve doksorubisinden farkı, daunosamin halkasının 4' pozisyonundaki hidroksil grubunun yeniden yönlendirilmesindedir (16). Bunun sonucunda epirubisin, vücut klirensinde artma ve daha kısa bir yarı ömre sahip olma özellikleri kazanmıştır. Bu özellikler, epirubisinin diğer antrasiklinlere kıyasla daha yüksek dozlarda güvenli bir şekilde kullanılmasına olanak tanımıştır (6). Epirubisin, hepatobiliyer sistem tarafından elimin edilir. Terminal yarı ömrü 30 ila 40 saat arasında değişir. Antitümör etki mekanizması diğer antrasiklinler ile benzerdir (16).

Epirubisin ve doksorubisini karşılaştıran klinik çalışmalarda, epirubisinin daha az miyelosupresyon, hematolojik olmayan toksisiteye (bulantı, kusma, alopesi, mukozit) ve kardiyak toksisiteye yol açtığı saptanmıştır (17). Epirubisinin kümülatif dozu 900 mg/m²'dir (18). Doksorubisinin epirubisin ile değiştirilmesi, kronik kardiyotoksisite gelişme riskini ortadan kaldırmaz. Ayrıca, epirubisinin doksorubisine kıyasla azalmış kardiyotoksisitesinin altında yatan mekanizmaların sadece glukuronidasyon ve artmış eliminasyonla sınırlı olmayabileceği unutulmamalıdır (6). Protokollerde genel olarak 3 haftada bir 75 ile 90 mg/m² dozunda intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Ayrıca, epirubisinin her 3 haftada bir ardışık 2 gün boyunca günde 40 ila 50 mg/m² dozunda uygulandığı tedavi şekilleri de vardır (16).

Daunorubisin

Daunorubisin, *Streptomyces coeruleorubidus*'tan fermentasyon süreciyle üretilir (19). Doksorubisin ile arasındaki tek fark, doksorubisinin yan zincirinin bir primer alkol ile, daunorubisinin ise bir metil grubu ile sonlanmasıdır. Bu küçük fark, etki spektrumları üzerinde önemli sonuçlar doğurur. Doksorubisin meme kanseri, çocukluk çağı solid tümörleri, yumuşak doku sarkomları ve lenfoma tedavisinde temel bir bileşen iken,

daunorubisin akut lenfoblastik ve miyeloblastik lösemilerde etkilidir (6). Etki mekanizması ve kardiyotoksik etkisi doksorubisine benzerdir (20). Metaboliti daunorubisinol, hücre içinde birikme eğilimi gösterir. Bu birikim toksisiteye neden olabilir. Maksimum kümülatif dozu 550-600 mg/m² olarak önerilmektedir (21).

İdarubisin

İdarubisin, daunorubisinin sentetik bir analogudur ve aglikon kısmındaki D halkasında metoksil grubunun yerine hidrojen atomunun geçmesiyle farklılık gösterir. Bu küçük değişiklik, oral biyoyararlanım, farmakokinetik, toksisite ve antitümör aktivitesinde önemli farklar yaratır. İdarubisin, artan lipofilikliği sayesinde gastrointestinal sistemden daha kolay emilir ve oral olarak kullanılabilir (22).

İdarubisin tedavisiyle ilişkili toksisiteler genellikle diğer antrasiklin türevleriyle benzerdir. Faz I klinik çalışmalarda doz sınırlayıcı toksisite miyelosupresyon olmuştur. Gastrointestinal yan etkiler arasından özellikle bulantı, kusma ve mukozit sık görülmüştür. Cilt döküntüleri ve alopesi gibi dermatolojik yan etkiler de gözlenmiştir (22). İdarubisin uygulamasını takiben çeşitli kardiyak yan etki rapor edilmiştir. Klinik denemelerde, diğer antrasiklin türevlerine benzer şekilde geçici elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri ve disritmiler gözlemlenmiştir. Bu EKG değişiklikleri, geri dönüşümlü ST-T dalgası değişiklikleri, T dalgası düzleşmesi, T dalgası inversiyonu, erken atriyal veya ventriküler vuruşlar ve taşikardi şeklindedir. Faz I-III klinik denemelerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) hafif düşüşler de rapor edilmiştir (22). Kemoterapi protokollerinde idarubisin 12 mg/m² ve 3 gün kısa intravenöz infüzyon veya yavaş intravenöz enjeksiyon olarak uygulanır (23).

Mitoksantron

Mitoksantron, antrasendion türevi bir bileşik olup, yapısal olarak antrasiklinlerle benzerlik gösterir. Antrasiklinlerin kanser tedavisindeki etkinliğini sürdürmekle beraber yan etkilerini azaltmak amacıyla tasarlanmıştır (24). Helikal çift sarmallı DNA'ya

bağlanarak çapraz bağlar oluşturur ve sarmal yapının kırılmasına neden olur. Bu sayede hem DNA hem de RNA sentezini engellediği düşünülmektedir. İn vitro olarak güçlü antitümör etkiler sergileyen mitoksantron, lösemi, lenfoma ve çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca B hücreleri, T hücreleri ve makrofajların çoğalmasını inhibe ederek tümör nekroz faktörü alfa ve interlökin-2 salgısını azaltan immünoşüpresif özelliklere sahiptir (25). Mitoksantron, genellikle her üç ayda bir ya da aylık döngüler halinde 12-14 mg/m² doz aralığında intravenöz olarak uygulanır. Yan etkileri arasında myelosupresyon, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, saç dökülmesi, baş ağrısı, baş dönmesi, cilt döküntüleri, kardiyotoksisite ve multipl skleroz hastalarında görülebilen ikincil lösemi yer alır (26).

Tablo 1: Antrasiklinlerin kardiyotoksisite riski için doz oranları (27)

	Doksorubisin	Epirubisin	Daunorubisin	Mitoksantron	İdarubisin
Toksisite Doz Oranı	1	0.8	0.6	10.5	5
İzoekivalan Doz	100 mg/ m ²	125 mg/m ²	167 mg/m ²	9,5 mg/m ²	20 mg/m ²

2.1.1.3. Antitümör Etki mekanizması

Antrasiklinlerin antitümör etkinlikleri üç ana mekanizma ile açıklanabilir (1):

1. DNA'ya bağlanma, nükleik interkalasyon
2. Topoizomerez baskılanması yoluyla DNA hasarı
3. Serbest radikal türlerinin üretimi ve bunun sonucunda meydana gelen hücresel hasar

DNA'ya Bağlanma, Nükleik İnterkalasyon: Doksorubisin, DNA ipliklerine interkale olma kapasitesine sahiptir. DNA polimeraz aktivitesinin inhibisyonundan bağımsız olarak DNA biyosentezini engelleyebilir. Ardışık GC baz çiftleri içeren bölgelerde interkale olur. Bu bölgelerle özellikle doksorubisin ile guanin arasındaki hidrojen bağları nedeniyle bir

bağlanma eğilimindedir ve DNA hasar yanıtlarını aktive edebilen ve hücre ölümüne neden olabilen Doksorubisin-DNA adüklerini oluşturur (28).

Topoizomeraz Baskılanması ile DNA Hasarı: DNA topoizomerazları, replikasyon ve transkripsiyon sırasında DNA heliksinin çözülmesi ve yeniden sarılmasında görev alan önemli enzimlerdir. DNA'daki bilgilere erişim sağlamak için sarmalın iki ipliği geçici olarak ayrılmalıdır. DNA heliksinde tek ya da çift ipliklerin kopmasına neden olan iki temel topoizomeraz türü bulunur. Tip I topoizomeraz, DNA'nın tek bir ipliğini keserken, Tip II topoizomeraz iki ipliği birden keser. Tip II topoizomeraz, Top2 α ve Top2 β olmak üzere iki alt türden oluşur (28).

Top2 α , özellikle malign hücrelerde daha yüksek düzeyde eksprese edilir. Top2 α , adenosin bağımlı bir mekanizmayla bir DNA substratını (G segmenti) tanır ve çift iplikli bir kesik oluşturarak DNA duplekslerinden birini açar. Bu, T segmenti adı verilen başka bir DNA parçasının G segmentindeki açıklıktan geçmesini sağlar. Bu süreç, DNA ipliklerinin çözülmesine yardımcı olur ve ardından G segmentindeki çift iplikli kesik yeniden bağlanır. Bu mekanizmanın başarısız olması apoptoz yoluyla hücre ölümüne yol açabilecek DNA hasarlarına neden olur. Doksorubisin, malign hücrelerde yüksek düzeyde bulunan Top2 α 'yı hedef alır. DNA'ya interkale olarak Top2'nin DNA ile bağlanmasını engeller. Bu durum, Top2-DNA kesme kompleksinin oluşumunu baskılar ve transkripsiyonun durmasına neden olur. Sonuç olarak DNA hasarı oluşur ve bu süreç hücre ölümüne yol açar (29,30).

Serbest Radikal Türlerinin Oluşumu: Antrasiklinler, serbest radikal oluşumunu tetikler. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri, dış elektron kabuklarında eşleşmemiş bir veya daha fazla elektrona sahip moleküller olarak serbest radikaller olarak adlandırılır. Normal koşullarda, bu serbest radikaller, konak savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapar ve hücresel yapıların gelişimine katkıda bulunur. Ancak serbest radikallerin aşırı üretilmesi, oluşum ve eliminasyon arasındaki dengenin bozulmasına neden olarak oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres, hücre zarlarını etkileyerek lipid peroksidasyonu adı verilen bir sürece neden olur ve bu süreç hücre yapılarında hasara yol

açabilir (28). Doksorubisin, ilacın sitokrom P450 redüktaz, NADH dehidrogenaz ve ksantin oksidaz gibi diğer oksoredüktif enzimler aracılığıyla elektron alıcısı olarak hareket etmesini sağlayan bir kinon yapısına sahiptir. Serbest elektronların eklenmesi sonucunda kinonun yarı-kinon serbest radikale dönüşümü kolaylaşır. Bunun sonucunda DNA'da serbest radikal hasarı meydana gelir (31).

Tablo 2: Antrasiklinlerin Antitümör Etkileri (8)

Primer Etki Mekanizması	Sekonder Etki Mekanizması
DNA'ya interkalasyon (araya girme)	Topoizomera I inhibisyonu
Topoizomera II'nin inhibisyonu	Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon inhibisyonu
Hidroksil serbest radikallerinin üretimi	DNA polimerazlar inhibisyonu
	RNA polimerazlar ve DNA onarım enzimleri inhibisyonu
	DNA helikazlar inhibisyonu
	Metallotionein sentezi inhibisyonu
	Membran modülasyonu

2.1.1.4 Kardiyotoksisite

Antrasiklin kemoterapisiyle ilişkili en belirgin ve klinik olarak kaygı uyandıran toksisite, geri döndürülemez ve doza bağlı kardiyomiyosit hücre ölümüdür. Bu süreç, kardiyomiyopati ve nihayetinde kalp yetmezliğinin gelişimine yol açan Tip 1 kardiyotoksisite olarak bilinir (32). Antrasiklinler, kemoterapi rejimlerinin temelini oluşturmaya devam etmelerine rağmen doz bağımlı kardiyotoksisite kullanımlarını sınırlandırmaktadır (33). Uzun vadeli kanser sağ kalımında, antrasiklin kemoterapisi geçmiş olan hastalar arasında erken kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin devam edeceği önemli bir hasta popülasyonu olacaktır (1).

Doksorubisinin çocukluk döneminde kalpte oluşturduğu akut hasar, yetişkin dönemde kalbi strese karşı daha savunmasız ve iskemik hasara açık hale getirir. Bu da geç başlangıçlı kardiyomiyopatiler için daha erken yaşlarda yatkınlık oluşturur. Bu nedenle, sağlıklı bir bireyde minimal veya hiç hasar oluşturmayan küçük bir iskemik olay, doksorubisin kullanımı nedeniyle daha önce hasar görmüş bir kalpte daha ciddi zararlara yol açabilir (28). Moleküler düzeyde antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin altında yatan mekanizmalar tartışmalı olmaya devam etmektedir ve tam olarak anlaşılmamıştır (34). Genel olarak, kardiyotoksisitenin antikanser aktivitesinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (35).

Patogenez

1.Serbest radikal üretimi: Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin en yaygın kabul gören sebeplerinden biri reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi olmuştur. Antrasiklinler hem enzimatik hem de enzimatik olmayan mekanizmalar aracılığıyla serbest radikallerin oluşumunu tetikleyebilir. Enzimatik mekanizmada mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve sitoplazmada çeşitli enzimler rol alır ve bu süreç süperoksit radikali $O_2^{\bullet-}$ 'nin oluşumuna neden olabilir. Bu mekanizma kalbe oldukça zararlıdır çünkü sadece az miktarda antrasiklin yüksek miktarda süperoksit radikali üretimi için yeterlidir. Enzimatik olmayan süreçte, antrasiklinler ferrik demirle (Fe^{3+}) güçlü bir bağ oluşturarak süperoksit radikalleri üreten bir serbest radikal kompleksi ($ANT-Fe^{2+\bullet}$) haline gelir. Bu mekanizmalar, antioksidan ilaçların ve şelatör kullanılmasına yönelik bilimsel temeli oluşturmuştur (34).

2.Topoizomeraz inhibisyonu: Güncel çalışmalarda antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin patogenezindeki birincil olay nükleer topoizomeraz II β aktivitesinin inhibisyonuna bağlanmıştır. İnsanlarda iki tip Top II enzimi vardır: Top II α ve Top II β (Topoizomeraz 2 beta ve topoizomeraz 2 alfa). Başlıca çoğalan hücrelerde bulunan Top II α , DNA replikasyonu ve transkripsiyonu sırasında DNA zincirlerinin çözülmesi için gereklidir ve antrasiklinlerin antikanser etkileri için bir hedef olarak kabul edilir. Tersine, Top II β kardiyomiyositler dahil tüm stabil hücrelerde bulunur. Top II β inhibisyonu, DNA

çift zincir kırıklarına ve transkriptom değişikliklerine neden olur; bunlar da kusurlu mitokondriyal biyogenez ve ROS oluşumundan sorumludur (36,37).

3.Kalsiyum transportunda disregülasyon: Doksorubisinin bir metaboliti olan doksorubisinol, sarkoplazmik retikulumun Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPazı, mitokondrinin F₀-F₁ ATPazı (proton pompası) ve sarkolemmanın Na^{+} - K^{+} ATPazı ve Na^{+} - Ca^{2+} değiştiricisi dahil olmak üzere bir dizi ATPaz'ın güçlü bir inhibitörüdür. Ayrıca sarkoplazmik retikulumun ryanodin reseptörü 2'nin ekspresyonunu da baskılar. Bu etkilerin bir sonucu olarak kalsiyum homeostazisi bozulur ve hücre içi kalsiyum artışı meydana gelir (6).

4.Sarkomer yapısının bozulması: Antrasiklin maruziyeti sonucu miyofibrillerde düzensizlik ve fibril kaybı meydana gelebilir. Mekanizması, çizgili kastaki sarkomerin dev bir miyofilament proteini olan titinin bozunmasını hızlandıran kalpainin proteolitik aktivitesindeki artıştır. Titin bütünlüğü normal kasılma işlevi için kritik öneme sahiptir. Bozunması sarkomer düzensizliğine ve kasılma işlevinin bozulmasına yol açar (38). Titin bozulmasına ek olarak, GATA-4, kardiyak ankrin tekrar proteini (ANKRP1) ve transkripsiyonel koaktivatör p300 gibi kritik sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleriyle etkileşim yoluyla sarkomer protein sentezini baskılayabilir (38,39).

5.Mitokondri ile etkileşim: Doksorubisin, mitokondriyal iç zarda bulunan negatif yüklü bir fosfolipid olan kardiyolipin için yüksek bir afiniteye sahiptir (6). Doksorubisinin kardiyolipin ile etkileşimi, bu organelde ilacın yüksek konsantrasyonuna yol açar. Doksorubisin mitokondride biriktiğinde, esas olarak ROS üretiminin uyarılması, oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu ve mitokondriyal DNA ile etkileşimi içeren zararlı etkilerini gösterebilir (6,40).

Doksorubisinin oluşturduğu reaktif oksijen türleri, oksidatif fosforilasyonun solunum kompleksini doğrudan inhibe eder ve mitokondriyal kalsiyum birikimini artırabilir. Bu süreç, mitokondriyal iç zar üzerindeki seçici olmayan geçiş gözeneklerinin açılmasına neden olur. Siklofilin D aracılığıyla gözeneklerin açılması, düşük molekül ağırlıklı (<1,5

kDa) maddelerin geçişine izin verirken, büyük proteinlerin geçişini engeller. Bu durum, ozmotik basıncı artırarak mitokondrilerin şişmesine yol açar. Geçiş gözeneklerinin sürekli açık kalması, iç zarın genişlemesine ve dış zarın mekanik olarak zarar görmesine neden olabilir. Mitokondriyal zarların hasar görmesi, sitokrom c'nin sitozole salınmasına ve apoptotik sürecin başlatılmasına yol açabilir (40).

6. Apoptozun aktive edilmesi: Antrasiklinler, mitokondriyal yol üzerinden apoptozu tetikleyebilir; bu süreçte dış mitokondriyal zar proteinleri (Bax ve Bak), sitokrom c salınımı ve kaspaz aktivasyonu rol oynar. Bu ilaçlar, özellikle mitokondriyal dış zarın geçirgenliğini artırarak sitokrom c'nin sitozole geçişini kolaylaştırır. Sitozoldeki sitokrom c, apoptotik proteaz aktivasyon faktörü-1 (Apaf-1) ile etkileşime girerek apoptozom kompleksini oluşturur. Bu kompleks, çeşitli hücrel proteinleri hedef alarak hücreyi parçalayacak kaspazları aktive eder (6).

Doksorubisin, çeşitli apoptotik yolları aktive edebilir. Bu mekanizmalar arasında tümör baskılayıcı p53 proteininin uyarılması, p38 MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz) yolunun etkinleşmesi ve GATA-4 transkripsiyon faktörünün baskılanması yer alır; bu durum, anti-apoptotik proteinlerin seviyelerinin azalmasına yol açar. Ayrıca, nükleer faktör kappa B (NF-kB) transkripsiyon faktörleri ve sfingomiyelinazların aktive olduğu görülmüştür. Bu süreç, mitokondriyal geçiş gözeneklerinin açılması ve seramid birikimi ile ilişkilidir. Tüm bu apoptotik yolların aktive olması, antrasiklinlerin redoks döngüsü aracılığıyla oksidatif stresi tetiklemesi sonucu gerçekleşir (41).

Klinik Özellikler

Pediyatrik malignite hastaların %60'ının antrasiklin içeren bir tedavi rejimi aldığı ve bunların %10'unun tedavinin tamamlanmasından sonra 15 yıla kadar semptomatik kardiyomiyopati geliştirmesinin beklendiği tahmin edilmektedir (28). Pediyatrik kardiyomiyopati kayıt defterine göre, çocukluk veya ergenlik döneminde kanser tedavisi gören hastalarda gelişen kardiyomiyopatiler, tüm pediyatrik kardiyomiyopati vakalarının %15'ini oluşturmaktadır (42).

Kardiyotoksisite, sıklık ve şiddet açısından geniş bir spektrumda yer alır; hastaneye yatış gerektiren belirgin klinik semptomlardan, kardiyak görüntülemeye fark edilebilen asemptomatik yapısal değişikliklere veya yeni başlayan aritmilere kadar uzanır. Ayrıca, henüz semptomatik, yapısal veya elektriksel bir değişiklik tespit edilmeden önce ölçülebilen biyomarker artışları da görülebilir. Yan etkiler %2-4 oranında klinik dekompanseasyon, %9-11 oranında subklinik yapısal değişiklik, %12'den fazla aritmi ve %30-35 oranında biyomarker artışı şeklinde ortaya çıkar (1).

Antrasiklinlere bağlı gelişen kardiyomiyopati, bu ilaçlara maruz kalan hastalarda yeni ortaya çıkan kalp yetmezliği veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanırken, kardiyotoksisite daha geniş bir kavram olup, kesin bir sınırlandırması bulunmamaktadır. Bu durum, subklinik miyokardiyal hücre hasarından ileri derecede kalp yetmezliğine kadar değişen bir spektrumda seyredebilir. Ancak, antrasiklin temelli kemoterapi uygulanan hastalar için kardiyotoksisite tarama ve izleme süreçlerine dair standartlaştırılmış klinik kılavuzlar henüz netleşmemiştir (43).

Antrasiklin kardiyotoksitesi genel olarak üç ana klinik grupta incelenmektedir:

1. Akut kardiyotoksisite: Akut antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite, antrasiklin infüzyonundan hemen sonra görülen ve miyokard fonksiyonunda geçici bir bozulma olarak tanımlanır. Bu durum genellikle tedaviye ara verilmesiyle belirgin bir iyileşme gösterir (5). Antrasiklin infüzyonundan hemen sonra ve tedavinin bitiminden itibaren 2 haftaya kadar gelişebilir (44). Çoğunlukla akut ama geçici bir miyokard kontraktile azalması şeklinde olup, bazen konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir. Daha nadir görülen komplikasyonlar arasında miyokardit, perikardit ve ventriküler veya supraventriküler taşikardi gibi yaşamı tehdit eden akut kardiyak aritmiler yer alır. EKG'de görülen ST-T dalga değişiklikleri, QRS amplitüdünde azalma ve QT aralığının uzaması gibi spesifik olmayan değişikliklere neden olabilir. Ancak bunlar genellikle klinik olarak önemli bir sorun oluşturmaz (5). Genellikle, tüm akut toksisite belirtileri geri döndürülebilir. Akut kardiyak disfonksiyonun erken veya geç kronik kardiyotoksisiteye dönüşme potansiyeli vardır (44).

2. Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite: Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite, antrasiklin kullanımından sonra 1 yıl içinde gelişir. En sık görülen ve klinik olarak en önemli kardiyotoksisite türüdür ve genellikle kalp yetmezliğine yol açan dilate ve hipokinetik kardiyomiyopati olarak kendini gösterir (45). Kardiyotoksisite gelişen yetişkin hastaların çoğunda dilate kardiyomiyopati olarak ortaya çıkar ancak pediatrik hastalarda klinik tablonun restriktif kardiyomiyopatiye dönüşme olasılığı daha yüksektir. Bu farklılık ise tedavide yol gösterici olacaktır (5). Klinik olarak halsizlik, taşikardi, taşipne, dispne, sağ kalp yetmezliği bulguları olabilir. İstirahatte asemptomatik olan hastalarda egzersizle indüklenen hemodinamik anormallikler saptanabilir (12).

3. Geç başlangıçlı kronik ilerleyici kardiyotoksisite: Geç başlangıçlı kronik ilerleyici kardiyotoksisite, antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından sonra bir veya daha fazla yıllık bir latent dönemden sonra kendini gösteren kardiyomiyopati olarak tanımlanır. Sol ventrikül disfonksiyonu veya aritmi saptanmayan, kardiyak fonksiyonun normal görüldüğü ve hastanın asemptomatik olduğu bir dönem vardır. Bu dönemden sonra, kardiyak fonksiyonlarda ilerleyici ve mortal değişimler meydana gelir (5). Kronik kardiyotoksisite, hastalarda iyileşme döneminin ardından sessiz bir periyot sonrasında ortaya çıkabileceği gibi tedavinin sonlandırılmasından 20 yıl sonra, daha önce hiçbir belirti göstermeksizin de gelişebilir (46).

Kalp yetmezliği ortaya çıktığında, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı kardiyotoksisite vakalarında benzer klinik belirtiler görülür ve bu durum prognoz açısından da önemli bir farklılık yaratmaz. Bu sebeple antrasiklin tedavisi gören çocukların kalp sağlığı düzenli olarak izlenmelidir (4). Takip süresi uzadıkça, ekokardiyografi anormalliklerin görülme oranı artış göstermektedir. Çocuklarda görülen geç kardiyotoksisite, genellikle sol ventrikül kasılma fonksiyonunun azalması ve sol ventrikül duvarının incilmesi ile ilişkilidir. Bu durum, duvar stresinin artmasına ve ilerleyici ventrikül disfonksiyonuna neden olur. Ani kardiyak semptomların ortaya çıkmasına yol açabilecek faktörler arasında artmış art yük (ergenlik dönemi, egzersiz, sistemik hipertansiyon) ve artmış ön yük (gebelik, sodyum ve su tutulumu, böbrek yetmezliği) yer almaktadır (47).

Kronik toksisite tanısında ekokardiyografide ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun merkezi ölçütü olarak tanımlanır ve sistol sırasında fırlatılan kan hacminin, diyastol sonunda ventriküldeki kan hacmine oranıdır. Erkekler için normal LVEF %52-72 iken, kadınlar için %54-74'tür. %52'nin altındaki LVEF anormal kabul edilir ve kalp fonksiyonunun zayıfladığını gösterir (28).

Tablo 3: Kardiyotoksosite sınıflaması ve özellikleri (5)

Özellik	Akut Kardiyotoksosite	Erken Başlangıçlı Kronik Kardiyotoksosite	Geç Başlangıçlı Kronik Kardiyotoksosite
Başlangıç Zamanı	Antrasiklin tedavisinin ilk haftasında	<1 yıl içinde tedavi sonrası	Tedavi bitiminden ≥ 1 yıl sonra
Risk Faktörü Bağımlılığı	Bilinmiyor	Evet	Evet
Yetişkin Klinik Özellikler	Miyokard kontraktilesinin geçici depresyonu	Dilate Kardiyomiyopati	Dilate Kardiyomiyopati
Çocuklarda Klinik Özellikler	Miyokard kontraktilesinin geçici depresyonu	Restriktif veya dilate kardiyomiyopati	Restriktif veya dilate kardiyomiyopati
Prognoz	Genellikle geri dönüşümlü	İlerleyici olabilir	İlerleyici olabilir

Kardiyotoksistede risk faktörleri

1.Cinsiyet: Kardiyotoksosite için cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (48). Kızların antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerine karşı daha hassas olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (5,21). Antrasiklin tedavisi gören hastalar

üzerinde yapılan bir çalışmada, kız hastalarda tanıdan bağımsız olarak ventrikül kontraktilitesinde belirgin bir azalma olduğu, kümülatif antrasiklin dozu arttıkça erkek ve kız hastalar arasındaki kontraktilite farkının da arttığı saptanmıştır (49).

Kız çocuklarında, erkek çocuklara göre daha fazla adipoz doku bulunur ve adipoz doku arttıkça doksorubisin klerensi azalır (50). Bu nedenle, kız çocuklarında verilen eşdeğer dozlar, daha uzun süre boyunca daha yüksek konsantrasyonlara yol açabilir (49). Erkeklerin kızlara göre daha yüksek doksorubisin klerensine sahip olmasının, erkeklerde yüksek oranda bulunan doksorubisinol seviyesi ve aldoketoredüktaz aktivitesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (48,51). Kızlarda çoklu ilaç direncine sebep olan p-glikoprotein ekspresyonunun farklı olması da daha yüksek oranda kardiyotoksisiteye yol açmasını açıklayabilir (52).

2.Yaş: Çocukların antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı daha duyarlı olduğu bilinmektedir (5). Lipshultz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dört yaşından küçük olmanın anormal kalp fonksiyonu için bir risk faktörü olduğu, özellikle afterload artışı için önemli bir bağımsız öngörücü faktör olduğu gösterilmiştir (46).

3.Kümülatif Doz: Kümülatif antrasiklin dozu, kardiyotoksisite riskini artıran önemli bir faktördür. Daunorubisin için maksimum doz sınırı 700 mg/m², epirubisin için ise 900–1000 mg/m² olarak rapor edilmiştir. İdarubisin için klinik kardiyak toksisitenin 290 mg/m² kümülatif dozlarda çok düşük olduğu bildirilmekle birlikte güvenli maksimum dozlar henüz belirlenmemiştir (53,54). Doksorubisinin toplam dozu ile kardiyomiyopati riski arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir ve kümülatif doz 450-550 mg/m²'yi aştığında bu risk kademeli olarak artar. Kardiyotoksisite riski kümülatif doksorubisin dozu ile ilişkilidir fakat doğrusal değildir. Hastaların antrasikline duyarlılıkları büyük ölçüde bireysellik gösterse de geç dönemde kardiyotoksisiteye neden olmayan bir antrasiklin dozu tanımlanmadığını unutmamak gerekir. Bazı hastalarda 1000 mg/m²'yi aşan kümülatif dozlar iyi tolere edilse de 300 mg/m²'nin altında tedavi edilen hastalarda bile kardiyak disfonksiyon vakaları bildirilmiştir (55).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi gören çocuklarda yapılan bir çalışmada, hastaların %57'sinde sol ventrikül fonksiyonunda anormallik gözlemlenmiş ve kümülatif doksorubisin dozunun, kalp fonksiyon bozukluğunun en önemli belirleyicisi olduğu belirlenmiştir (46). Lipshultz ve arkadaşlarının yaptığı, akut lenfoblastik lösemi nedeniyle tedavi alan 115 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada, bir doz doksorubisin alan hastaların %17'sinde yaşa göre afterload hafif yükselmiş ve hiçbir hastada kardiyak kontraktilitede azalma olmamıştı. Buna karşılık en az 228 mg/m² doksorubisin alan hastaların %65'inde artmış afterload, azalmış kontraktilite veya her ikisinin birden var olduğu görülmüştür (46). Yapılan başka bir çalışmada, antrasiklin tedavisi gören 6493 çocuk incelenmiş ve 550 mg/m²'den fazla antrasiklin alanlarda, daha düşük doz alanlara kıyasla erken kardiyotoksisite riskinin beş kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (21). Antrasiklin ile ilişkili konjestif kalp yetmezliği, 100 mg/m² gibi düşük kümülatif dozlarda bile ortaya çıkabilse de insidansı 550 mg/m²'de %7'ye, 600 mg/m²'de %15'e ve 770 mg/m²'de %30-40'a yükselmektedir (56).

4. İlacın Uygulama Şeması ve Süresi: Antrasiklin uygulama hızının, tedavi sırasında veya sonrasında kardiyotoksisite gelişme riskini etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu risk, yetişkinler ve çocuklar arasında farklılık gösterebilir (5). Lipshultz ve arkadaşları, pediatrik hastalarda, kümülatif doz sınırlı tutulsa bile, yüksek infüzyon hızlarının tedavi sonrasında sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun önemli bir belirleyicisi olduğunu öne sürmektedir (49). Eşit dozlarda, daha uzun infüzyon süresi, antrasiklinin kan seviyesindeki ani yükselmeleri azaltır. Kan seviyeleri, kardiyak tutulumla ilişkilidir ve bu durum kardiyomiyopati gelişiminde önemli bir faktör olarak görülmektedir (5). Doksorubisin tedavisi alan 1273 hasta ile yapılan bir çalışmada yavaş infüzyonla doksorubisin alan 182 hastanın hiçbirinde kardiyotoksisite gelişmezken bolus enjeksiyonuyla tedavi edilen hastaların %2'sinde kardiyotoksisite saptanmıştır (57).

Von Hoff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilaç her üç haftada bir tek doz, her üç haftada bir üç ardışık günlük doz, haftalık dozlar şeklinde farklı protokollerle uygulanmıştır. Üç farklı uygulama programı için ilaç kaynaklı kalp yetmezliği insidansı sırasıyla %2,9; %2,4; %0,8 olarak kaydedilmiştir. 550 mg/m² dozuna ulaşmadan veya bu

doza ulaşana kadar kalp yetmezliği gelişme olasılığı, her 3 haftada bir verilen tek doz için %0,07, üç ardışık günlük doz için %0,05 ve haftalık program için %0,02 olarak hesaplanmıştır. Çalışma, doksorubisinin haftalık uygulamasının, her üç haftada bir verilen tek doza kıyasla ve üç ardışık günlük uygulamaya kıyasla ilaç kaynaklı konjestif kalp yetmezliği insidansını anlamlı derecede azalttığını göstermektedir (56).

5.Kardiyak Patoloji Varlığı ve Kronik Hastalıklar: Hipertansiyon ve kapak hastalığı gibi miyokardiyal yüklenme ile ilişkili kalp hastalıklarının kalp yetmezliği riskini arttırdığı bilinmektedir (58). Qui ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetes mellitus veya obezitesi olan hastalarda kardiyotoksisite oranının normal hastalara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hiperkolesterolemi ve sigara kullanımının kardiyotoksitiyi arttırdığına dair anlamlı veri bulunmamıştır (59).

6. Irk: Kardiyotoksitenin siyah ırkta daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (21,46).

7. Trizomi 21: Krischer ve arkadaşların 1974-1990 yılları arasında Pediatrik Onkoloji Grubu protokolleri kapsamında antrasiklin kemoterapisi almış 6493 kanserli çocuk hasta ile yaptığı çalışmada trizomi 21 varlığının erken dönemde klinik kardiyotoksisite riskini anlamlı ölçüde artırdığını göstermiştir (21).

8. Diğer Genetik Faktörler: Genetik faktörler, bireylerin antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteye olan duyarlılığını belirler. Doku demir konsantrasyonunu artıran durumlar, antrasiklin-demir komplekslerinin rolü göz önüne alındığında kardiyotoksisiteyi artırabilir. Kalıtsal hemokromatozusu olanlar ve C282Y HFE geni mutasyonu taşıyıcıları kardiyotoksisiteye karşı artmış duyarlılık gösterir (60).

Antrasiklin metabolizması ve metabolitlerin üretimi üzerinde genetik değişiklikler, kardiyotoksisiteyi etkiler. Antrasiklinlerin alkol metabolitlerinin sentezi, karbonil redüktazlar (CBR) tarafından düzenlenir (12). Yapılan çalışmalarda kardiyospesifik tip 3 karbonil redüktaz (CBR3) aşırı ekspresyonuna sahip farelerde, doksorubisine yanıt olarak

sekonder metabolit üretiminin arttığı ve buna bağlı olarak hızlı başlangıçlı kardiyomiyopati geliştiği gözlenmiştir. Bir retrospektif çalışmada, kazanılmış fonksiyon CBR3 alleleline homozigot olan çocukluk çağı kanserini atlatmış hastaların, antrasiklin kardiyotoksisitesi geliştirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 karbonil redüktaz (CBR1) eksikliği, alkol metaboliti üretimini ve kardiyotoksisiteye duyarlılığı azaltır. CBR1 ekspresyonunun artışı, down sendromlu antrasiklin tedavisi gören hastalarda daha yüksek kalp yetmezliği oranlarından sorumlu olabilir (61). Ayrıca, antrasiklinle ilişkili kardiyomiyopati riskini artıran veya azaltan diğer tek nükleotid polimorfizmleri arasında SLC28A3, SLC28A1, UGT1A6, CAT, ABCB1, ABCB4, ABCC1, ABCC5 ve NOS3 genlerinde bulunan varyantlar yer almaktadır (12).

9. Radyoterapi: Kemoterapi ile eş zamanlı uygulanan radyoterapi, kardiyotoksisite için bir risk faktörüdür ancak antrasiklinlerle birlikte uygulanmasının etkisinin ek mi yoksa sinerjistik mi olduğu net değildir. Kalbin radyasyona maruz kalması, antrasiklinlere karşı duyarlılığı artırır (62). Erişkinde kemoterapi ile kombine uygulanan radyoterapinin kardiyotoksisiteyi arttıran bir risk faktörü olduğu bilinirken çocuklarla ilgili kesin bir veri yoktur (63).

10. Nutrisyon: Önemli bir risk faktörü olmasa da malnütrisyonunun doksorubisinin toksisitesini etkilediği düşünülmektedir.

11. Diğer Kemoteröpatik Ajanlar ile Kullanılması: Bazı ilaçların, antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerini artırdığına dair birçok literatür raporu bulunmaktadır. Bu ilaçlar arasında yüksek doz siklofosfamid, amsakrin, bleomisin ve vinkristin yer almaktadır (5). Gecikmiş kardiyotoksisitenin yalnızca antrasiklin tedavisinden sonra görüldüğü bildirilmiştir. Ancak herhangi bir kardiyotoksik kemoteröpatik ajan kullanan hastaları, tedavinin tamamlanmasından sonra takip etmek gerektiğini unutulmamalıdır (64).

12. İzlem Süresi: Antrasiklin tedavisinin tamamlanmasının ardından, ilk yıl içinde kalp fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar, yıllık olarak ya da belirtilere bağlı olarak daha sık aralıklarla ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Bir çalışmada orta riskli hastaların her

beş yılda bir ve yüksek riskli hastaların iki yılda bir kardiyak açıdan değerlendirilmesi önerilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir retrospektif analizde, kanser teşhisinden beş yıl sonra ekokardiyografide LVEF % 40-49 ölçülenler ile LVEF $\geq$ %50 olan hastalarla karşılaştırıldığında 10 yıllık takipte LVEF < %50 olanlar için neredeyse sekiz kat artmış bir risk saptanmıştır. Yüksek riskli sağ kalanlar için yaşam boyu gözetim önerilmiştir (27). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu uzun dönem izlem rehberinde total antrasiklin dozu $\geq$ 300 mg/m² olanlar veya 4 yaş altı çocuklar için 6 ayda bir izlem önerilmiştir.

2.1.2. Diğer anti-tümör antibiyotikler

Bleomisin: Bleomisinin, kardiyovasküler toksisite insidansı %1'in altındadır (65). Genellikle yan etkiler perikardit ve koroner arter hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Akut plöroperikardit tablosu, bleomisin tedavisinin yaygın bir sonucu olan mukokutanöz toksisiteye bağlı serozal inflamasyon ile bağlantılı olabilir. Bunun yanı sıra, iskemik kardiyomiyopati gelişimi, bleomisinin endotel hücrelerinde neden olduğu toksik ve inflamatuvar süreçlere bağlanabilir. Bu durum, endotel disfonksiyonuna yol açarak hızlanmış ateroskleroz ve belirgin kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayabilir (66).

Aktinomisin – D: Bleomisin tedavisine benzer olarak, eş zamanlı kemoterapi veya radyoterapi uygulamaları sonrasında perikardit vakalarının rapor edildiği belirtilmiştir (67).

Mitomisin – C: Mitomisin ile ilişkili kardiyotoksisite doz bağımlıdır ve çoğunlukla daha önce veya eş zamanlı olarak doksorubisin ile tedavi edilen hastalarda 30 mg/ m² kümülatif doz seviyelerinde meydana gelir (68).

2.1.3. Alkilleyici ajanlar

Siklofosfamid: Kardiyotoksisite, siklofosfamidin önemli bir doz sınırlayıcı etkisidir ve genellikle yüksek doz uygulamalarda ortaya çıkar (69). Siklofosfamid ilişkili kardiyotoksisite genellikle akut başlangıçlıdır. Belirti ve semptomlar ilk dozdan sonra bir ile on gün içinde ortaya çıkabilir (70). Yüksek doz siklofosfamid kullanımı ile ortaya çıkan

kardiyak belirtiler çeşitlilik gösterir. En ciddi formu, insidansı %1-9'dan daha az olan hemorajik nekrotik perimiyokardittir. Perimiyokardit, yaygın voltaj kaybı, kardiyomegali, plevral ve perikardiyal efüzyonun eşlik ettiği ciddi konjestif kalp yetmezliği ile karakterizedir (69). Siklofosfamide bağlı geçici kardiyak toksisite tedavi alan hastaların %45'inde görülebilir. Bu durum genellikle sol ventrikül fonksiyonunda subklinik depresyon şeklinde ortaya çıkar. Hafif aritmiler ile plevral, perikardiyal efüzyonlar da eşlik edebilir. Bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliği semptomları gelişse de bu semptomlar genellikle geri dönüşümlüdür (71).

Ifosfamid: Siklofosfamide yapısal olarak benzeyen ifosfamidin, 20 gr/m²'nin üzerindeki dozlarda %30 oranında kardiyotoksisite görülme sıklığı ile benzer bir kardiyotoksisite örüntüsüne sahip olduğu düşünülmektedir (68). Ifosfamid kardiyotoksisitesi, ilacın kardiyotoksik metabolitlerinin vücuttan gecikmiş bir şekilde atılmasıyla ilişkili olabilir. Bu durum, konjestif kalp yetmezliğinin başlamasından önce serum kreatinin seviyelerinde görülen sürekli artışa dayanarak değerlendirilmiştir. Kemoterapi sırasında verilen sıvı ve sodyum yükleri, ifosfamidin neden olduğu tübüler defektlerle birleşerek bu hastalarda asit, baz ve elektrolit bozukluklarına yol açabilir. Bu bozukluklar da miyokardiyal dekompanseasyon riskini artırabilir. Ayrıca, daha önce doksorubisin tedavisi alanlarda, ifosfamid kardiyotoksisitesini daha da şiddetlenebilir (64).

Sisplatin: Sisplatin alan hastalarda kardiyotoksisite nadiren bildirilmiştir. 1980'den 2018'e kadar yapılan bir literatür araştırmasında sisplatin ilişkili kardiyotoksisite gelişen sadece beş vaka bulunabildi. Toksisite gelişenlerden sadece bir vaka yalnızca sisplatin almıştı, diğer dört vaka da ise diğer ajanlarla beraber kullanılmıştı (72). Şu anki çalışmalarda sisplatin ile kardiyotoksisite arasında doza bağlı veya zamana dayalı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, 2016 yılında yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) çalışması, kanser tedavileri ve kardiyovasküler toksisite üzerine odaklanmasına rağmen, sisplatin kaynaklı kardiyovasküler hastalıkları ele almamaktadır (73).

Karboplatin: Kardiyotoksik etkisine ait veri yoktur.

Busulfan: Pulmoner fibrozis, busulfan ile uzun süreli tedavinin yaygın olarak bilinen bir komplikasyonudur. Busulfan ile ilişkili endokardiyal fibrozis ve kardiyak tamponad ise nadir görülen durumlardır (64).

Temozolomid: Kardiyotoksik etkisine ait veri yoktur.

2.1.4. Anti- metabolitler

5- Fluorourasil: Fluorourasil ile ilişkili kardiyak olaylar, göğüs ağrısından kardiyojenik şok ve ölümle sonuçlanabilen ciddi miyokard enfarktüsüne kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Kardiyotoksikite, anjina pectoris, miyokard enfarktüsü, hipotansiyon, semptomatik veya asemptomatik aritmiler, kardiyojenik şok şeklinde kendini gösterebilir. Yan etkiler genellikle sürekli infüzyonla ve daha az olmak üzere bolus uygulama sonrasında ortaya çıkabilir. Semptomlar, infüzyonun kesilmesinden sonra genellikle ortalama 48 saat içinde düzelebilir ancak tedaviye yeniden başlandığında vakaların %90'ında tekrarlama riski vardır (64). Risk faktörleri arasında önceden var olan koroner arter hastalığı ve eş zamanlı radyoterapi yer alır. Kardiyak yan etkiler yaşadıktan sonra, hastalar ilaca tekrar maruz kalırlarsa nüks etme riskleri artar (74). Fluorourasil tedavisi gören 1083 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir incelemede, klinik olarak belirgin kardiyotoksikitenin %1,6 oranında görüldüğü belirlenmiştir (75).

Sitarabin: Sitarabine bağlı kardiyopulmoner komplikasyonlar nadir görülür. Kardiyak etkiler arasında supraventriküler ve ventriküler aritmiler, perikardit ve kalp yetmezliği yer alır. Bu tür etkiler genellikle yüksek doz sitarabin tedavisiyle ilişkilendirilmiştir (76,77).

Metotreksat: Metotreksat (MTX) ilişkili kardiyotoksikite son derece nadirdir (78). Yüksek doz MTX'ten sonra aritmiler, hipotansiyon ve kardiyak arrest geçilen vakalar bildirilmiştir (79). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada MTX'in neden olduğu kardiyak hasarın, normal kardiyak histolojik yapıda bozulmalarla ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu durum, NADPH oksidaz-2 ve nitrik oksit seviyelerindeki belirgin artışın yanı sıra,

glutatyon konsantrasyonu ve süperoksit dismutaz aktivitesindeki azalmalarla ilişkili önemli oksidatif ve nitrozatif stres göstergeleriyle doğrulanmıştır (80).

2.1.5. Bitki alkaloidler

Vinkristin: Vinkristin, otonom kardiyonöropati ile ilişkilendirilmiştir. Otonom sinir sistemi üzerindeki toksik etkileri nedeniyle, kan basıncında anormal dalgalanmalara yol açabilir (64). Tüm vinka alkaloidleriyle en sık ilişkili kardiyak yan etki miyokard enfarktüsüdür. Kardiyotoksisite belirtileri arasında sırta, boyuna veya omuza yayılan şiddetli göğüs ağrısı, nefes darlığı, taşipne ve pulmoner ödem bulunur. Miyokard enfarktüsü, vinka alkaloidlerinin ilk veya sonraki dozlarından birkaç saat ile üç gün sonra gelişebilir. Semptomlar genellikle 2 ila 24 saat sürer, genellikle geri dönüşümlüdür ve sonraki dozlarda yeniden ortaya çıkabilir (81,82). Vinka alkaloidlerinin kardiyotoksisiteye neden olan kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Daha önceden mevcut aterosklerotik koroner damarlar veya deoksijenize kalan miyokard üzerindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği ve akut miyokard enfarktüsünü tetikleyebileceği düşünülmektedir. Ancak bu mekanizmaların netleştirilmesi için daha fazla araştırma gereklidir (64).

Etoposid: Miyokard iskemisi ve enfarktüsü dahil kardiyak olaylar, sisplatin, vinblastin, etoposid ve bleomisin'in birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavi rejimleriyle ilişkilendirilmiştir (64). Etoposid hızlı infüzyon şeklinde verildiğinde %1 ila %2'sinde hipotansiyona neden olmuştur. Ayrıca etoposid sonrası miyokard enfarktüsü gelişen vakalar bildirilmiştir. Etoposid kaynaklı miyokardiyal iskeminin koroner arter spazmı, miyokardın doğrudan yaralanması veya otoimmün yanıt dahil olmak üzere çeşitli süreçlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür (83,84).

Retinoik Asit: Oral tretinoin kullanan hastalarda çeşitli kardiyak olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar arasında aritmi, hipotansiyon, hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, iskemi, felç, miyokardit, perikardit, pulmoner hipertansiyon ve sekonder kardiyomiyopati gibi durumlar gözlemlenmiştir (64). Tretinoin kullanımı sonrası oluşan

retinoik asit sendromu kalp yetmezliği kliniğine benzeyebilir. Genellikle tretinoin kaynaklı lökositoz nedeniyle ortaya çıkar ve ateş, solunum sıkıntısı, kilo artışı, alt ekstremitelerde  dem, plevral ve perikardiyal e  zyonlar ile hipotansiyon gibi belirtilerle kendini gösterir(85).

2.1.6. Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorlar arasından özellikle ERBB2'ye özgü bir monoklonal antikor olan trastuzumabın kardiyak yan etkileri bildirilmiştir.

Trastuzumab: Transtuzumab kaynaklı kardiyak disfonksiyon, genellikle geri dönüşümlü olabilen, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda asemptomatik bir azalma şeklinde görülür. Bununla birlikte, kalp yetmezliği geliştiği durumlarda, standart tıbbi tedaviye genellikle iyi yanıt verir (86). Trastuzumab ile tedavi edilen kadınların %4' ne kadarında kardiyak disfonksiyon rapor edilmiştir. Özellikle antrasiklinlerle birlikte tedavi alan kadınlarda daha yüksek bir insidans saptanmıştır (87). Trastuzumab kardiyotoksisitesi, ERBB2 kaynaklı akış sinyallerinin tamamen engellenmesiyle ortaya çıkan hedefe yönelik bir etkidir. Bu süreç, mitokondriyal dış membran geçirgenliğinin artışına, sitokrom c salınımına ve kaspaz aktivasyonuna yol açarak, kasılma ve ventriküler fonksiyonu bozulmuş kalp kası hücrelerinin apoptozuyla sonuçlanır (88).

2.2. Radyoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite

Radyoterapi (RT) günümüzde kanserli hastaların yaklaşık yarısına neoadjuvan veya adjuvan tedavi olarak uygulanmaktadır. Kanser tedavisindeki gelişmeler sağ kalımın artmasına yol açmış ve bu da radyasyona bağlı kalp hastalığının daha fazla tanınmasını sağlamıştır (89). Radyoterapiye bağlı kalp hastalığı, RT ile ilişkili tüm kardiyak komplikasyonları tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Perikardiyal hastalık, iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, kapak hastalığı, iletim bozuklukları ve aritmiler, göğüs bölgesine uygulanan radyoterapiyle bağımsız olarak ilişkilendirilen durumlardır (90).

RT kaynaklı miyokardiyal hasarın temelinde, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kaldıktan birkaç dakika sonra başlayan ve inflamatuvar bir yanıtı neden olan vasküler endotel hücre hasarı bulunmaktadır. Proinflamatuvar ortam, fibrozisin güçlü bir tetikleyicisidir. Fibroblastların artışı kolajen birikimi ile endotel hücrelerinin proliferasyonuna yol açar. Radyasyon, profibrotik hücrelerin yapısını değiştirir ve progenitör fibroblastlardan beş kat daha fazla interstisyel kolajen üretiminde aktif olan fibroblastların erken farklılaşmasını tetikler. Fibroblastlar tarafından ekstraselüler matriks birikimi, miyositlerin, vasküler endotel hücrelerinin ve perikardın geç patolojik işlev bozukluğuna yol açar (91). İnflamatuvar yol fibrozisin temel nedenidir ancak kronik oksidatif stres gibi diğer mekanizmalar kardiyotoksositeye önemli ölçüde katkıda bulunur (92).

Radyoterapiye bağlı risk faktörleri arasında toplam radyasyon dozu, kalbe uygulanan doz, ışınlanan kalp hacmi, tümörün kalbe yakınlığı, uygulanan tedavi seansları ve kalbi koruma yöntemlerinin yetersizliği bulunur (93). Genel olarak, göğüs bölgesine uygulanan 30 Gy'yi aşan radyoterapi, yüksek kardiyak doz olarak kabul edilir ve radyoterapiye bağlı kalp hastalığı riskini artırır (94). 10 Gy, 10-20 Gy ve 20 Gy üzeri ortalama kalp dozları, sırasıyla %4, %7 ve %21'lik iki yıllık kardiyak olay riski ile ilişkilendirilmiştir (95). Mevcut kanıtlar, kalbe güvenli bir radyasyon dozu olmadığını göstermektedir ve bu da kardiyoprotektif tedaviyi başlatmak ve daha fazla hasarı önlemek için RT kaynaklı kardiyak hasarın erken tanınması ihtiyacını ortaya koymaktadır (92). Eş zamanlı manto ışınlanmasının antrasiklin kaynaklı kardiyotoksosite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Bir çalışmada endomiyokardiyal biyopsi ile değerlendirilen histopatolojik değişikliklerin şiddeti, antrasiklin tedavisinden önce radyoterapi görmüş hastalarda radyoterapi görmeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (64).

2.2.1. Perikardiyal Hastalık

Radyoterapiye bağlı kalp hastalığının en yaygın kardiyak belirtisi, erken dönemde akut perikardit, geç dönemde ise perikardiyal efüzyon ve konstriktif perikardittir (90). Radyoterapi sonrasında akut perikardit nadirdir. Kalp üzerinde doğrudan toksik bir

etkiden ziyade, kalbe komşu tümörün inflamasyonu ve nekrozun tetiklemesiyle meydana geldiği varsayılmıştır (96). Klinik sunumu diğer akut perikardit formlarına benzerdir ve plöretik göğüs ağrısı, taşikardi ve ateş olabilir. EKG’de ST değişiklikleri ve PR depresyonu, ekokardiyografik bulgulara perikardit saptanabilir (97).

Kronik perikardit, radyasyona bağlı perikardiyal hastalığın klinik olarak en sorunlu formudur ve konstriktif perikarditi içerir (98). Konstriktif perikarditli hastalar, sağ kalp yetmezliğine benzer konjesyon bulguları gösterir. Taşikardi, juguler venöz dolgunluk, kilo alımı, göğüs ağrısı ve efor dispnesi görülebilir. Fizik muayenede asit, plevral efüzyon, hepatomegali, alt ekstremitte ödemi, EKG’de ise düşük voltajlı QRS kompleksleri saptanabilir (99,100). Kronik perikardit, radyoterapinin tamamlanmasından 6 ay ila 15 yıl sonra ortaya çıkabilir ve yüksek radyasyon dozlarıyla tedavi edilen hastaların %20’sinde gelişir (101).

Radyasyon tedavisinin gecikmiş komplikasyonlarından biri de kronik perikardiyal efüzyondur. Radyasyona bağlı mikrovasküler hasar, kalbin venöz ve lenfatik sisteminin drenajını bozarak fibrin açısından zengin eksüdatif, hemorajik veya seröz vasıfta perikardiyal efüzyona neden olabilir. Perikardiyal efüzyon, diastolik ve sistolik fonksiyonları sınırlayabilir ve bu da ciddi kardiyak komplikasyonlara neden olabilir (98).

2.2.2. Miyokardiyal Hastalık

Radyoterapi kaynaklı kardiyak hasar, çoğunlukla sol ventrikül diastolik disfonksiyonuyla sonuçlanan miyokardiyal fibrozis sonucu ortaya çıkar (102). İleri miyokardiyal fibrozis, şiddetli diastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği semptomlarının varlığıyla, radyoterapi sonrası gözlenen restriktif kardiyomiyopati fenotipine yatkınlık yaratabilir (103). Restriktif kardiyomiyopatide ejeksiyon fraksiyonunda ve fraksiyonel kısaltmada azalma, normal veya kalınlaşmış sol ve sağ ventrikül, genişlemiş atriyumlar, restriktif transmitral dolum paterni saptanabilir (103). Sağ ventrikül, göğüs duvarının hemen arkasında yer alır ve bu nedenle mediastinal radyoterapinin olumsuz etkilerine en yatkın olandır. Miyokardiyal fibrozis ve remodelling esas olarak damarlardaki hasar ve

hızlanmış koroner arter ateroskleroza ile ortaya çıkar. Radyoterapi kaynaklı perikardiyal fibrozis, sistolik disfonksiyonun ardından sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açabilir (104). Radyoterapi kaynaklı sağ ventrikül hasarının risk faktörleri arasında toplam radyasyon dozu, ışınlama yöntemi, tümör yeri ve eşlik eden hastalıklar yer almaktadır (104). Semptomatik miyokardiyal disfonksiyon genellikle 60 Gy'nin üzerindeki radyasyon dozlarında ortaya çıkar. Radyoterapinin antrasiklinlerle birlikte uygulanması, miyokardiyal depresyon riskini artırır ve bu hasta grubunda toplam antrasiklin dozunun 300-350 mg/m²'nin üzerinde olmaması önerilmektedir (105). Sağ ventrikül yapısı ve işlevi ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilebilir. Altın standart görüntüleme aracı, diyastol sonu hacmi, sistol sonu hacmi ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu dahil olmak üzere sağ ventrikül yapısının ve işlevinin değerlendirilmesine olanak tanıyan MRG'dir (103).

2.2.3. Kapak Hastalıkları

Radyasyon kaynaklı kapak anormallikleri tipik olarak belirli bir dağılıma sahiptir. Kalınlaşma ve kalsifikasyonlar kapakların bazal ve medial bölgelerinde görülürken, kapak uçları ve komissürler korunur. Bu da romatizmal hastalıklardan ayırt etmeyi kolaylaştırır. Ayrıca, mitral kapağın ön yaprağı ile aort kökü arasındaki bağlantının kalsifikasyonu da radyasyon sonrası hasar için karakteristik bir bulgudur (106). Hodgkin lenfoma hastalarının radyoterapi sonrası retrospektif analiz edildiği bir çalışmada, ortalama 22 yıllık takip sonucunda hastaların %6,2'sinde kapak lezyonları geliştiğini ve bu hastaların yarısından fazlasında aort stenozu olduğu ortaya konulmuştur (107).

2.2.4. Koroner Arter Hastalığı

Kalbin iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması, koroner arter hastalığı riskini artırır. Radyasyon uygulanan bölgelerde, tedavinin nörotoksitesi sinir uçlarına zarar vererek göğüs ağrısının azalmasına neden olabilir ve koroner arter hastalığı teşhisini zorlaştıran bir faktördür. Koroner arter hastalığı riski, kalbe uygulanan radyasyon dozunun artmasıyla birlikte artar (108). Koroner arterlerde radyasyona bağlı hasarın mekanizması çok

yönlüdür ve endotel hasarı, aterosklerotik plak rüptürü, tromboz ve vazospazm gibi süreçleri içerir (14). astinal radyoterapi sonrası en az 20 yıl takip edilen hastaların %10,4'ünde koroner arter hastalığı tespit edilmiştir (101).

2.2.5. Periferik Arter Hastalığı

Boyun ve mediastene uygulanan radyoterapi, ışınlanan bölgede bulunan arter ve venleri etkileyebilir. Bu hasarın mekanizmaları arasında arter ve ven duvarında fibrotik değişiklikler, vasa vasorum hasarı, hızlanmış ateroskleroz bulunur (103). Yapılan bir çalışmada radyoterapiden 17 yıl sonra hastaların %7,4'ünde karotis veya subklavyen arterlerde önemli aterosklerotik lezyonlar ortaya çıktığı gözlenmiştir (107).

2.2.6. Aritmiler

Radyoterapiye bağlı aritmiler ve iletim bozuklukları %16-36 oranında görülür. Aritmiler genellikle atriyum, ventrikül ve iletim sistemini içeren fibrozisle ilişkilidir (14). Radyoterapi gören hastalarda mevcut kalp hastalığı, QTc'yi uzatan ilaçlar, elektrolit bozuklukları, böbrek fonksiyonu, tiroid hormon seviyesi ve bozulmuş hepatik metabolizma gibi aritmi oluşumunu destekleyen faktörler dikkate alınmalıdır (103).

2.3. Kardiyotoksistede İzlem

Antrasiklin tedavisi gören çocukların kardiyak fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi, kardiyomiyopatinin erken tespit edilmesine olanak tanır. İzleme programı protokoller arasında değişiklik gösterir. Testlerin sıklığı ve zamanı, yaş, kümülatif antrasiklin dozu, göğüs bölgesine radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı, mevcut kalp anormallikleri, semptomlar ve diğer stres faktörlerine bağlıdır (109). Kardiyomiyopatiyi belirlemek için kullanılan teknikler arasında çok kapılı radyoizotop taramaları (MUGA), ekokardiyografi (EKO), biyokimyasal belirteçler (Troponin T/I), natriüretik peptitlerin tanımlanması, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve miyokardiyal doku biyopsisi yer alır. Tüm tedavi protokollerinde kardiyak fonksiyonun izlenmesi için ortak olarak ekokardiyografik ölçümler kullanılmıştır (110).

2.3.1. Kardiyotoksisteyi Değerlendirmede Kullanılan Metodlar

2.3.1.1. Akciğer Grafisi

Kardiyak disfonksiyonun ileri evrelerinde konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili kardiyomegali ve pulmoner ödemin tanısında yardımcıdır (111).

2.3.1.2. Elektrokardiyografi

On iki derivasyonlu elektrokardiyografi, farklı kardiyak anormalliklerin tespit edilebileceği, invaziv olmayan ve kolay erişilebilir bir tekniktir. Antrasiklin uygulanması sırasında veya hemen sonrasında, hastaların yaklaşık %11'inde EKG anormallikleri görülmektedir (111). Elektrokardiyografi, antrasiklin tedavisi alan tüm hastalara tedavi öncesi ve tedavi sırasında önerilir. EKG, istirahat taşikardisi, ST-T dalga değişiklikleri, iletim bozuklukları, QT interval uzaması veya aritmiler gibi kardiyak toksisite belirtilerini tespit edebilir. Ancak, EKG anormallikleri spesifik değildir. EKG'deki bu değişikliklerin geçici olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (14).

2.3.1.3. Holter Monitorizasyon

Yirmi dört saatlik Holter monitorizasyon takibi ve QT aralığı dağılımının analizi, kardiyotoksisite gelişen hastalarda aritmi sayısını ve şiddetini tespit etmek için önemli araçlar olabilir (112). Lipshultz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada antrasiklin tedavisi gören 89 hastanın yirmi dört saatlik Holter monitör kayıtları tutuldu. Dört hastada ventriküler taşikardi kaydedildi. Dört hastanın hepsinde şiddetli ventriküler disfonksiyon vardı ve bu hastalarda yüksek dereceli ventriküler ektopi gözlemlendikten sonraki ilk bir yıl içinde konjestif kalp yetmezliği geliştiği gözlemlendi(46).

2.3.1.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, tarama için en yaygın kullanılan yöntemdir. Erişilebilir olması, radyasyon maruziyeti olmaması, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ölçümü, anatomik ölçümleri değerlendirilmesi gibi avantajlara sahiptir. Sol ve sağ ventrikül boyutlarının,

hacimlerinin ve işlevlerinin yanı sıra kapakçıkların, perikardiyal ve büyük vasküler patolojinin değerlendirilmesine olanak tanır (113). Ancak, görüntü kalitesi, gözlemciler arası değişkenlik ve sol ventrikül (LV) kasılma gücündeki küçük değişiklikleri tespit edememe gibi sınırlamaları vardır (44). Özellikle LV işlevini belirleme açısından, iki boyutlu ekokardiyografi (2DE), geometrik varsayımlara bağlı olması nedeniyle bir sınırlamaya sahiptir (113). Kılavuzlar, ejeksiyon fraksiyonunu belirlemede daha doğru olduğu için 3 boyutlu ekokardiyografi (3DE) kullanımını önermektedir. Eğer 3DE mevcut değilse, modifiye biplan Simpson tekniği tercih edilen yöntemdir (114).

Sol ventrikül kontraktilitesinin değerlendirilmesinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) en sık kullanılan parametrelerdir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu dolaşımın kasılma fazı (sistol) sırasında fırlatılan kan hacminin, dilatasyon fazının (diastol) sonunda ventriküldeki kan hacmine oranıdır. Erkekler için normal LVEF %52-72 iken, kadınlar için %54-74'tür. %52'nin altındaki LVEF anormal kabul edilir ve kalp fonksiyonunun zayıfladığını gösterir (28). Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma yalnızca intrinsek miyokardiyal kontraktiliteyi değil, aynı zamanda kalp hızı, preload ve afterload gibi hemodinamik faktörleri ve bunları etkileyen anemi, dehidratasyon ve vücut ısı gibi durumları da yansıtır. Bu parametrelerde meydana gelen herhangi bir kompensatuvar değişiklik, EF ve FS'nin normal sınırlar içinde kalmasına neden olabilir. Bu nedenle, intrinsek kontraktiliteyi daha doğru bir şekilde değerlendirmek amacıyla stres hız indeksi (SHİ) kullanılmaktadır (46,111). Stres Hız İndeksi ölçümlerinde, ekokardiyografiye ek olarak karotid nabız ölçümü yapan bir fonokardiyogram ve kan basıncı ölçen bir sistemin bulunması gerekliliği işlemi daha karmaşık hale getirmektedir (111).

Kardiyotoksisite geçmişte genellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile değerlendirilmiştir. Ancak, LVEF ölçümü hemodinamik koşullara bağlıdır. İki boyutlu ekokardiyografi uzmanlığa, görüntü kalitesine ve LV geometrisi varsayımlarına bağlıdır. Üç boyutlu ekokardiyografi bu sınırlamaların bazılarını aşabilir ancak henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ek olarak, LVEF küçük değişiklikleri tespit edecek kadar hassas değildir, bu da kardiyotoksisitenin erken tespiti için bir sınırlamadır. Bu nedenle,

LVEF'deki azalma, LV sistolik fonksiyon bozukluğunun nispeten geç bir evresini temsil eder (115).

Subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun erken tespiti, belirgin kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasını geciktirmede veya hatta önlemede önemli bir rol oynar. Ancak, subklinik disfonksiyonların tespiti zor olabilir. Global longitudinal strain (GLS) ölçümü, miyokardiyal işlevsellikte erken anormalliklerin tespiti için hassas bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır ve gelişebilecek kardiyotoksisiteyi, sol ventrikül işlevindeki düşüşü tahmin edebilir (113). Subklinik değişikliklerin tespitinde GLS ölçümü, geleneksel ekokardiyografik parametreler olan LVEF'ye göre daha üstün bir yöntemdir. GLS'de %10-15 oranında göreceli bir düşüş, kardiyotoksisite gelişiminin erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (116,117). GLS ölçümü operatörden bağımsızdır, bu sebeple daha objektif veriler elde edilebilir (118). GLS ölçümü normal olan hastaların kardiyotoksisite geliştirme riskinin önemli ölçüde daha düşük olduğu ve GLS'de her bir birimlik iyileşme için kardiyotoksisite riskinin %16 oranında azaldığını gösterilmiştir (119,120). Asemptomatik kardiyotoksisitenin erken teşhisi, kardiyoprotektif bir tedavinin başlatılmasını sağlar (118).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kardiyo-Onkoloji Kılavuzları, Avrupa Hematoloji Derneği, Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği ve Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği iş birliği ile geliştirilen kılavuza göre antrasiklin tedavisi ilişkili kalp yetersizliği sınıflaması Tablo 4' gösterilmiştir:

Tablo 4: Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksisite Tanımları (27)

Kalp Yetmezliği	Şiddet	Tanım
Semptomatik	Çok Ciddi	İnotropik destek ya da mekanik dolaşım desteği gereksinimi, nakil planı olması
	Ciddi	Kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon
	Orta	Ayaktan takip edilen ve diüretik ihtiyacında artış olan hasta
	Hafif	Hafif kalp yetersizliği semptomları, ancak tedavi altında stabil
Aseptomatik	Ciddi	Yeni gelişen sistolik disfonksiyon (Sol ventrikül EF<%40)
	Orta	Yeni gelişen sistolik disfonksiyon (Sol ventrikül EF'de <%10 azalma, %40-49 gerileme)
	Hafif	Sol ventrikül EF $\geq$ %50 ve GLS değerinde >%15 azalma ve/veya biyobelirteç yükselmesi

2.3.1.5. Radyonüklid çalışmalar

Çok fazlı radyonüklid anjiyografi ("Multigated radionuclid angiography"- MUGA)

MUGA, kalbin yapısal ve dinamik özelliklerini değerlendirmesine yardımcı olan bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir (121). Radyonüklid maddenin eritrositlere bağlanarak kardiyak havuzda bir gama kamera ile görüntülenmesi esasına dayanır. Kardiyak döngü sırasında elde edilen düzlemsel görüntüler, sol ventrikül fonksiyonu ve hacimleri hakkında doğru ve tekrarlanabilir veriler elde eder (122). 1970'lerin sonlarından itibaren, antrasiklin alan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişmeden önce sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüşü tespit etmek için kullanılmıştır (44). MUGA'nın temel dezavantajı aşırı radyasyon maruziyetidir. Ek olarak, MUGA sağ ventrikül fonksiyonu veya atriyal boyutlar hakkında bilgi daha az bilgi sağlarken, kapak veya perikardiyal hastalığı tespit edemez (123). MUGA yaygın olarak bulunabilmesine ve genellikle düşük maliyetli olmasına rağmen ekokardiyografi teknolojisinin gelişmesi ve kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin yaygınlaşması ile geri planda kalmıştır (122).

İndium-111(111In) – anti-miyozin kalp sintigrafisi

Antimiyosin sintigrafisi, intravenöz olarak enjekte edilen 111 İndium-antimiyosin antikorlarının kalp dokusunda birikimini kullanır. Bu antikor, yalnızca sarkolemma hasar gördüğünde ve hücre geri dönüşü olmayan bir şekilde zarar gördüğünde hücre içindeki miyozine bağlanır (111). Carrio ve ekibinin, 36 kanser hastasında antimiyosin sintigrafisinin uygulanabilirliğini incelediği bir çalışmada antimiyosin taramaları ve ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri, doksorubisin tedavisinin öncesinde, tedavi sırasında ve sonunda yapılmıştır. Kemoterapi öncesinde hiçbir hastada yüksek antimiyosin tutulumu gözlenmezken, kemoterapi sırasında ve sonunda tutulumda artış saptanmıştır. Kemoterapi sırasında daha yoğun antimiyosin tutulumu olan hastaların, ejeksiyon fraksiyonu düşüşü ile kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya daha eğilimli oldukları görülmüştür (124).

İyot-123 (¹²³I)-metaiodobenzilguanidin (MIBG) kalp sintigrafisi

İyot-123 metaiyodobenzilguanidin (123I-MIBG), bir noradrenalin analogudur ve gama yayan 123I ile işaretlenmiş üründür. Presinaptik alım, depolama ve salınım mekanizmaları noradrenalin gibi davranır ancak postsinaptik adrenerjik reseptörler üzerinde etkisi yoktur (125). Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksistide adrenerjik denervasyona bağlı olarak tutulumun azaldığı düşünülmektedir (126). Kardiyak 123I-MIBG görüntülemesi, kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite ve majör kardiyak olayların tahmin edilmesinde kullanılır (125).

SPECT (Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi)

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), MUGA ve ekokardiyografide ölçülen ejeksiyon fraksiyonlarıyla iyi korelasyon gösteren yüksek tekrarlanabilirliğe sahip üç boyutlu taranmış görüntüler elde eder (127). Sol ventrikül fonksiyonunu belirlemek için, sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu ve bölgesel duvar hareket anormalliğini göstermek için 3 boyutlu görüntüler elde edebilir. Ancak, sol ventrikül ejeksiyon

fraksiyonu ölçümündeki şüpheler nedeni ile kalp yetmezliğinin gelişimi için iyi bir öngörü değerine sahip değildir (128).

PET (Pozitron Emisyon Tomografisi)

Pozitron emisyon tomografisi (PET), hem miyokardiyal metabolizmayı hem de perfüzyonu gösterebilen bir tekniktir fakat miyokardiyal metabolizma değişiklikleri ve artmış glikoz kullanımının, antrasiklin kullanan hastalarda kardiyotoksisiteden önceki hücrel lezyonların bir kanıtı olma olasılığını nedeni ile kalp yetmezliğini tahmin etme yeteneği hakkında hala şüpheler bulunmaktadır (129).

2.3.1.6 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), LVEF'nin ölçülmesinde son derece güvenilir bir yöntemdir. Sol ve sağ ventrikül hacimlerinin, LVEF'nin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir (44). MRG, ejeksiyon fraksiyonundaki erken, subklinik düşüşü tespit etmenin yanı sıra, kardiyak yapıdaki değişiklikleri belirleme ve LVEF'nin düşüş nedenini tespit etmede de etkilidir. Ayrıca perikard değerlendirmesinde, skar veya fibrozisi tespit etmeye yardımcı olabilir (14). MRG, ekokardiyografiye kıyasla LVEF'nin üstün tekrarlanabilirliğini ve LVEF hacimlerdeki küçük değişikliklerin tespitini sağlar (113).

Yapılan bir çalışmada, domuzlara intrakoroner doksorubisin verildi ve haftalık MRG çekimleri yapıldı. T2 görüntülerinde görülen kardiyomiyosit ödemi, antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin en erken belirtisi olarak tespit edildi ve sol ventrikülde hareket kusuru olmaksızın görüldü. Bu değişikliklerin geri dönüşümlü bir hastalık aşamasında meydana gelmesi, MRG'nin klinik değerini ortaya koymaktadır (44). Ancak MRG şu anda sınırlı ulaşılabilirliğe ve EKO ve MUGA'ya göre daha yüksek maliyete sahiptir (122).

2.3.1.7. Endomiyokardiyal Biyopsi

Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin değerlendirilmesindeki en invaziv teknik endomiyokardiyal biyopsi ve miyokard dokusunun elektron mikroskobu ile değerlendirilmesidir (24). Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin tespitinde en hassas ve spesifik test olarak kabul edilir. Biyopsi örneklerinin elektron mikroskobik incelemesi, miyofibril demetlerinin yaygın tükenmesi, miyofibril lizisi, Z-hatlarının bozulması, mitokondriyal şişme, sarkoplazmik retikulumun şişmesi ve bozulması gibi karakteristik değişiklikleri ortaya koyar; bu durum, hücre içi vakuolizasyona yol açar (111). Hafif kardiyotoksistide bulgular yama şeklindedir; ancak toksisite arttıkça daha yaygın hale gelir ve miyosit nekrozu ve kaybına kadar ilerler. Endomiyokardiyal biyopsi, MUGA veya ekokardiyografide sol ventrikül disfonksiyonu belirtileri ortaya çıkmadan önce kardiyotoksisteyi tespit edebilir (130). Endomiyokardiyal biyopsinin rutin izlemde kullanımı, invaziv bir işlem olması nedeniyle sınırlıdır (111). Bilingham ve ark. endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde kardiyak hasarın derecesine göre bir skala geliştirdiler. Bilingham skoru 2,5 ve üstünde olan olgularda antrasiklin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (131).

Tablo 5: Bilingham skortlama sistemi

Skor	Özellik
0	Normal bulgular
1	Toplam hücre sayısının <%5'inde erken miyofibriller kayıp ve/veya sarkoplazmik retikulumda değişiklikler
1.5	Toplam hücre sayısının %5-15'inde miyofibriller kayıp ve/veya stoplazmik vakuolizasyon
2	Toplam hücre sayısının %16-25'inde miyofibriller kayıp ve/veya stoplazmik vakuolizasyon
2.5	Toplam hücre sayısının %26-35'inde miyofibriller kayıp ve/veya stoplazmik vakuolizasyon
3	Difüz hücre hasarı, toplam hücre sayısının >%35'inde kontraktıl eleman, organel ve mitokondride kayıp ve nükleer dejenerasyon

2.3.1.8. Biyokimsayal Belirleyiciler

Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda kardiyak troponin I veya T ve natriüretik peptitlerin (B-tipi natriüretik peptit veya N-terminal pro-BNP) ölçümünün, antrasiklinler kullanan hastaların kardiyovasküler risk sınıflandırmasında yardımcı olabileceğini öne sürülmektedir (27).

Kardiyak Troponinler

Kardiyak Troponinler T (TnT) ve I (TnI), miyokardiyal hücre ölümü veya hasarı sonrasında kanda ölçülebilen sitozolik içi kardiyak proteinlerdir (132). Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumunda troponin artışı, kardiyomiyosit apoptozu ve miyofibril yıkımını ölçme potansiyeline sahiptir. Troponin artışı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki (LVEF) düşüş ile tanımlanan kardiyotoksisiteyi ve majör kardiyovasküler olayları öngörebilir. Troponin seviyelerindeki yükselme; sadece kardiyomiyopatinin göstergesi değil, aynı zamanda gelecekteki kardiyak işlev kaybının önemli bir belirteçidir (1). Troponin ölçümünün minimal invaziv girişimle saptanabilme, doğru ve tekrarlanabilir olma gibi avantajları vardır (44).

Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptitler (NP), kardiyovasküler risk sınıflandırması için potansiyel biyomarkerlerdir. Birçok çalışma, başlangıç NP seviyelerinin veya NP'deki değişikliklerin, gelecekte kanser tedavisine bağlı kardiyotoksisite ve kardiyovasküler toksisiteyi öngörmedeki rolünü göstermiştir (27). Atrial Natriüretik Peptit (ANP), sol atriumdaki basınç artışına bağlı olarak atriyumların gerilmesi sonucu salgılanır. B tipi natriüretik peptit (BNP) ise esas olarak ventriküllerden, ventrikül genişlemesi ve artan duvar stresine yanıt olarak üretilir. Her iki peptitin de plazma seviyeleri, sol ventrikül disfonksiyonuna sahip semptomatik ve asemptomatik hastalarda yükselir (111).

Yapılan bir çalışmada antrasiklin kemoterapisinden sonra hastalarda serum N-terminal ANP seviyelerinde, yaşa uygun kontrol gruplarına kıyasla önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Yapılan bir başka çalışmada antrasiklin kemoterapisi sırasında BNP seviyelerinde önemli bir artış bulmuşlardır ancak bu hastaların çoğunda bu artışlar geçici olmuştur. Öte yandan, BNP seviyeleri kalıcı olarak yüksek seyreden üç hastadan ikisi, daha sonra dolaşım bozukluğu nedeniyle hayatını kaybetmiştir (133,134). Son çalışmalar, proBNP'nin koroner kalp hastalığı olan bireylerde diğer prognostik belirteçlerden bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi tahmin ettiğini göstermiştir (135).

Endotelin-1

Endotelin-1; damar duvarı, endotelial hücreler ve ventriküler miyositler tarafından sentezlenen güçlü bir vazokonstriktör peptittir. Endotelin-1 seviyesi, farklı nedenlere bağlı ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda yükselir ve plazma seviyeleri ile kalp yetmezliğinin şiddeti arasında bir korelasyon vardır. Ancak, Endotelin-1'in kalp yetmezliğinin patofizyolojisindeki kesin rolü tam olarak anlaşılamamıştır (111). Yamashita ve ekibi, 30 hastada doksorubisin tedavisi sırasında plazma endotelin-1 seviyelerindeki değişiklikleri inceleyip kardiyak fonksiyonu ekokardiyografi ile değerlendirdi. Beş hastada endotelin-1 seviyeleri kademeli olarak yükseldi. Bu beş hastadan ikisinde ise kemoterapi sonrası belirgin konjestif kalp yetmezliği gelişti. Bu sonuç, antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi öngörmede plazma endotelin-1 seviyelerinin önemli bir gösterge olabileceğini işaret etmektedir (136).

Kanser tedavisi öncesinde, kanser tedavisine bağlı kardiyotoksisite ve kardiyovasküler toksisite risk sınıflandırması için yeni biyomarkerler da ilgi çekmiştir ancak bu konuda literatür sınırlıdır. Aday biyomarkerler arasında miyeloperoksidaz, C-reaktif protein, galektin-3, arginin-nitrik oksit metabolitleri, büyüme farklılaşma faktörü-15, plasental büyüme faktörü, fms-benzeri tirozin kinaz-1, mikro-ribonükleik asitler ve immünoglobulin E bulunmaktadır. Ancak, şu anda bu yeni biyomarkerlerin rutin ölçümünü destekleyen bir kanıt yoktur ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (27).

2.4. Kardiyoproteksiyon Stratejileri

2.4.1. Antrasiklinlerin Kümülatif Dozunun Azaltılması

En iyi kardiyoprotektif yaklaşım, aynı terapötik etkinliği sağlayabilen ajanların kullanımı ile antrasiklinler tedavilerini sınırlandırmak olurdu fakat randomize çalışmaların azlığı nedeniyle, mevcut kemoterapi protokollerinde antrasiklin kullanımı devam etmektedir (137). Birçok kemoterapi protokolünde, kümülatif doksorubisin dozu 450–550 mg/m² ve epirubisin dozu 900 mg/m² ile sınırlandırılmıştır. Ancak çalışmalar, doksorubisin için 250 mg/m² yi aşan dozlarda bile kardiyotoksisite oluşabileceğini göstermiştir (138). Antrasiklinler için kardiyotoksisiteye neden olmayan güvenli doz tanımlanmamıştır (5).

2.4.2. Diğer Antrasiklin Türevlerinin Kullanımı

Doksorubisin ve daunorubisinin yarı sentetik analoglar olan epirubisin, idarubisin, gibi ilaçlar, kardiyotoksisiteyi azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Özellikle doksorubisin ile benzer etki spektrumuna sahip olan epirubisin üzerine yapılan çalışmalar, kardiyotoksisitenin daha düşük olduğunu desteklemektedir; ancak çocuk yaş grubunda anti-tümöral etkinlik açısından eş değer olduğunu gösteren yeterli veri bulunmamaktadır (139).

2.4.3. Lipozomal Antrasiklinler

Antrasiklinlerin potansiyel terapötik faydaları, yaşam boyu kümülatif dozuyla ilişkili olan kardiyotoksisite riski nedeniyle sınırlıdır. Antitümör etkinliği korurken kardiyotoksisiteyi azaltmak için lipozomal antrasiklin formülasyonu geliştirilmiştir (140). Lipozomal doksorubisin formülasyonu, doksorubisinin metoksipolietilen glikol ile kaplanmış bir fosfolipid çift tabakası içinde kapsüllenmesidir. PEGilasyon (polietilen glikol), lipozomları mononükleer fagosit sistemi tarafından tanınmaktan korur ve plazmada dolaşan serbest doksorubisinin maruziyetini azaltırken kan dolaşımında daha uzun bir dolaşım süresi sağlar. Biyodağılım çalışmaları, lipozomal doksorubisinin malign

hücrelere nüfuz etme ve doksorubisini serbest bırakma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir(140). Lipozomal antrasiklinler, daha uzun bir yarı ömre sahiptir, bu da plazmada daha düşük pik konsantrasyonlara yol açar. Aynı zamanda miyokard üzerinde dağılım hacmi daha düşüktür (141). Bugüne kadar üç liposomal antrasiklin tanımlanmıştır: pegile liposomal doksorubisin, liposomal doksorubisin ve liposomal daunorubisin (142). Randomize kontrollü çalışmalar içeren bir sistematik bir inceleme, yetişkinlerde liposomal kapsüllü doksorubisinin daha az kardiyotoksisite ile ilişkili olduğunu, tedavi yanıtı açısından geleneksel doksorubisin ile bir fark olmadığını göstermiştir (143).

Liposomal antrasiklinler gibi umut vadeden yeni ilaçlar çocuklarda standart tedavi olarak önerilmeden önce, bu hasta grubundaki tedavi etkinliği ve toksisitesi detaylı bir şekilde incelenmelidir. Çocuklardaki farklı malignite türleri, vücut yapıları ve gelişimsel değişiklikler, yetişkinlerdeki sonuçların güvenilir bir şekilde çocuklara uygulanmasını zorlaştırmaktadır (142) . Çocuk yaş grubunda yapılacak geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.4. İnfüzyon Süresindeki Değişiklikler

1980'lerin başlarında, doksorubisinin 15 dakikalık intravenöz uygulaması yerine 48-96 saatlik sürekli infüzyon şeklinde verilmesinin, endomiyokardiyal biyopsilerde ciddi morfolojik değişiklikleri ve klinik olarak belirgin kalp yetmezliği gelişimini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (6). Sürekli infüzyonun, ilacın plazmadaki maksimum konsantrasyonunda ani yükselmeyi önlediği düşünülmektedir (5). Toplam 1273 hasta ile yapılan bir çalışmada yavaş infüzyon şeklinde doksorubisin alan 182 hastanın hiçbirinde kardiyotoksisite gelişmezken, bolus enjeksiyonuyla tedavi edilen hastaların %2'sinde kardiyotoksisite saptandı (57). Ancak, yapılan başka bir çalışmada akut lenfoblastik lösemi tanısı alan çocuklarda, 48 saat boyunca uygulanan sürekli infüzyon, bolus infüzyonuna kıyasla kardiyoprotektif bir avantaj sağlamamıştır (144). Çalışmalar daha çok erişkin bazında olup çocuklarda, süregelen miyokardiyal büyüme nedeniyle, sürekli

infüzyonların daha uzun süren antrasiklin maruziyetine sebep olup kardiyomiyosit hasarına ve daha az iyileşme riskine yol açabileceği endişeleri devam etmektedir (5).

2.4.5. Kardiyoprotektanlar

Koruyucu stratejilerin büyük çoğunluğu, antrasiklinlerden kaynaklanan reaktif oksijen ürünlerine karşı kardiyomiyositlerin antioksidan savunmalarını güçlendiren ilaçlar ya da doğal bileşenlerden oluşmaktadır (6). Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi azaltmak için farklı bir yaklaşım, kardiyoprotektif ajanların kullanılmasıdır. Bu ajanlar arasında en çok araştırılan ilaç deksrazoksandır. L-karnitin, probukol, koenzim Q10, N-asetilsistein, E vitamini, digoksin, enalapril, fenetilaminler, deferoksamin, süperoksit dismutaz ve monohidroksietilrütözid gibi diğer ilaçlar daha az araştırılmış olmakla birlikte kardiyoprotektif etkiler bildirilmiştir (137). Hayvan deneyleri, çoğunlukla antioksidanlar ve reaktif oksijen ürünlerini azaltan ajanların, doksorubisin ile kullanılmasını kapsamış ve genel olarak olumlu bulgular sunmuştur. C ve E vitaminleri ile N-asetilsistein, fare kardiyomiyositlerinde oksidatif stresi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (145).

Deksrazoksan

Deksrazoksan, serbest demiri bağlayarak uzaklaştırabilen ve doksorubisine bağlı demiri şelatlayıcı etkisi olan bir DNA topoizomeraz-II inhibitörüdür. Bu sayede serbest radikal oluşumunu engeller ve kardiyotoksik etkiyi azaltır (138). Antrasiklin tedavisinden sonra p38MAPK/NF-κB yollarını engelleyerek kardiyomiyositlerin apoptozunu baskıladığı, bu sayede hücre canlılığını artırdığı ve kardiyak fonksiyonların korunmasını sağladığı bulunmuştur (146). İlk olarak 1974 yılında, deksrazoksan perfüzyonuyla köpek kalplerinde antrasiklin kaynaklı kalp toksisitesinin engellendiği tespit edilmiştir (147). Sonrasında yapılan klinik araştırmalar deksrazoksanın kardiyoprotektif olarak insanlarda da kullanılabileceğini göstermiştir (148). Son araştırmalara göre, deksrazoksan tedavisi antrasiklin tedavisiyle aynı anda uygulandığında, anti-tümör etkinliği etkilemeden hem erken hem de geç kardiyotoksisite riskini düşürmektedir (149).

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği, toplam 250-300 mg/m² doksorubisin eş değer dozunu aşan yüksek doz antrasiklin tedavisi alacak olan tüm yetişkin kanser hastalarında, deksrazoksan kullanımının değerlendirilmesini önermektedir. Bununla birlikte, çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş hayatta kalanlarda, deksrazoksanın kardiyoprotektif etkisine ilişkin uzun vadeli veriler eksiktir (150). Yakın dönemde yayımlanan uluslararası bir uzlaşi kılavuzuna göre, 250 mg/m² veya daha fazla doksorubisin ya da eşdeğer dozda başka antrasiklin tedavisi alması planlanan çocuklar ve ergenler için deksrazoksan kullanımının değerlendirilmesini önerilmektedir (151). Antrasikline bağlı ekstremitelerde edem tedavisine yönelik 2000 yılında yapılan birkaç çalışmada farelere cilt altına antrasiklin türevi enjekte ederek ülser oluşturulmuştur. Sistemik tedavi olarak verilen deksrazoksanın tekrarlayan dozda verildiğinde yara boyutunda küçülme sağladığı gözlenmiştir. Erken tedavinin geç tedaviye göre daha koruyucu olduğu saptanmıştır (152).

Kardiyotoksisitede önerilen tedavi dozu oranı (doksorubisin: deksrazoksan: epirubisin) 10:1'dir. Antrasiklin tedavisinden 10-30 dakika önce intravenöz infüzyon şeklinde uygulanması önerilir. Ekstremitelerde önerilen doz şeması ise 6 saat içinde intravenöz olarak 1000 mg/m² verilmesi, ardından 48 ve 72 saat sonra sırasıyla 1000 mg/m² ve 500 mg/m² uygulanması şeklindedir. Deksrazoksan ağrı, yüzeysel flebit gibi lokal reaksiyonlara sebep olabileceğinden büyük bir venden infüzyon şeklinde verilmesi önerilir (148). Tek başına uygulandığında en önemli doz sınırlayıcı etkisi miyelotoksisitedir. Diğer yan etkiler arasında transaminaz yüksekliği, idrarla demir ve çinko atılımının artması, bulantı, alopesi, mukozit ve kusma bulunur (148).

Çok merkezli bir araştırmada, antrasiklinle deksrazoksan kullananların yalnızca antrasiklinle kullananlara kıyasla daha az kardiyak olay yaşadığını doğrulamıştır. Konjestif kalp yetmezliği insidansı deksrazoksan ile tedavi edilen grupta %1, deksrazoksan kullanılmayan kolda ise %11 olmuştur (153). Ancak deksrazoksanın, antrasiklinlerin kanser karşıtı etkilerini ve tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceğine dair endişeler, ilacın yaygın kullanımını azaltmıştır. Ayrıca, bir araştırma, deksrazoksan kullanımının ikinci bir kanser türü gelişme riskini artırabileceğini ortaya koymuştur (44).

2.4.6. Tedavi

2.4.6.1. Beta Blokerler

Beta blokerlerin kalp yetmezliği tedavisinde morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Aynı zamanda, antrasiklin kaynaklı kardiyomiyosit hasarı oluştuğunda antioksidan ve anti-apoptotik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle karvedilolün antrasiklin kaynaklı mitokondriyal disfonksiyonu azalttığı düşünülmektedir (44). Karvedilol, bazı α -antagonist etkileri olan seçici olmayan bir β -antagonistidir. Mitokondrinin kompleks I'inde bulunan NADH dehidrogenazı inhibe eder ve antioksidan aktiviteye sahiptir. Bu nedenle antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı kardiyoproteksiyonda ilgi odağı olmuştur (1).

Antrasiklin kardiyotoksisitesinin önlenmesi için beta blokerlerin kullanıldığı, 2018 yılında yayınlanan randomize, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 192 hastadan oluşan antrasiklin tedavisi gören grup, karvedilol veya plasebo almak üzere randomize edildi. Gruplar arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından fark görülmezken, karvedilol kullanan grubun Troponin seviyelerinin daha düşük olduğu görüldü. Aynı zamanda, karvedilol kullananlarda diyastolik disfonksiyon insidansının daha düşük olduğu gözlemlendi (154). Bu çalışma ile beta-blokerlerin seçilmiş hastalarda kardiyotoksisiteyi önlemede bir rolü olabileceğini desteklendi. Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile takip edilen 6-12 yaş arasındaki doksorubisin kullanan ve doksorubisin ile karvedilol kullanan hastaları karşılaştıran bir çalışmada, bir hafta sonra bakılan ekokardiyografide karvedilol kullanmayan grupta fraksiyonel kısalmanın daha fazla olduğu saptandı. Diyastolik parametrelerde iki grup arasında fark saptanmadı (155).

2.4.6.2. Statinler

Statinlerin vasküler inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin temel mekanizmalarından biri oksijen serbest radikalleri tarafından meydana gelen hasar olduğu için kardiyotoksisitenin önlenmesinde potansiyel bir ajan olarak düşünülmüştür (44). Seicean ve ark. statin kullanımının,

antrasiklin ile tedavi gören yetişkin hastalar kalp yetmezliği görülme oranının daha düşük olmasıyla bağlantılı olduğunu rapor etmiştir (156). Statinlerin antrasiklin kardiyotoksitesini önlemede net bir rolü olup olmadığını belirlemek için daha fazla prospektif randomize çalışmaya ihtiyaç vardır (44).

2.4.6.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Blokajı

Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivasyonunun kalp yetmezliğinin ilerlemesine katkısı olduğu bilinmekle beraber, klinik öncesi çalışmalar, RAS aktivasyonunun antrasiklin ilişkili kardiyomiyopatinin şiddetlenmesine yol açtığını ortaya koymuştur (157). Cardinale ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, antrasiklin alan 473 hastadan 114'ünde tedavisi sonrasında troponin yüksekliği gelişti. 114 hastadan rastgele seçilen 56 hastaya enalapril tedavisi bir ay sonra başlandı. 58 hasta enalapril kullanmayan kontrol grubu olarak seçildi. Hastaların tedavi sonrası ekokardiyografileri değerlendirildiğinde LVEF'de > %10 birimlik azalmanın, enalapril kullananlarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha az olduğu saptandı. Aynı zamanda kontrol grubunda EF'deki azalma ile diyastol ve sistol sonu hacimlerinde bir artış saptandı. Enalapril kullanan grupta kardiyak olay insidansı daha az saptandı (158). Yapılan bir diğer çalışmada doksorubisin tedavisi alan 147 lenfoma hastası enalapril ve metoprolol ile profilaksisi alanlar ile almayanlar olarak karşılaştırıldı. Kalp yetmezliği ve subklinik kardiyotoksite insidansı enalapril grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü, ancak istatistiksel olarak fark gözlenmedi (159). Araştırmalar, renin-anjiyotensin sisteminin antrasiklinlerin kardiyotoksik etkisinde doğrudan yer almadığını, ancak kardiyak hasarın ardından gerçekleşen miyokardiyal yeniden şekillenme sürecinde etkili olduğunu göstermektedir(44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.10.2024 tarih ve 2024/33-22 karar numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

3.1.Çalışma Grubu

01 Ocak 2013 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı’nda lenfoma ve solid tümör tanısı alan, 18 yaşından küçük çocukların tümü analiz edildi. Antrasiklin tedavisi alanlar hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların hastane dosyaları, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı bölüm dosyaları ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı’na ait kardiyolojik inceleme kayıtları değerlendirilerek hasta verileri elde edildi.

3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı’nda tanı konulan ve tüm tedavi süreci aynı merkezde tamamlanan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Ancak, tanı veya tedavi sürecinin bir kısmını başka bir sağlık kuruluşunda geçirmiş hastalardan, merkezimizde tanısı doğrulanan ve epikrizlerinde tedavi ayrıntıları (ilaç dozları, uygulama yöntemleri, zamanlamaları, tedavi sırasında veya sonrasında olası kardiyak toksisite bulguları) açıkça belirtilenler de çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi

Hastaların tanı aldıkları yaş, cinsiyet, onkolojik teşhisleri, primer tümör bölgeleri, mediasten ve akciğer metastazları değerlendirildi. Hastaların özgeçmişlerinde doğumsal ya da edinsel kalp hastalığı öyküsü sorgulandı. Soygeçmişlerinde ise ailede kalp yetmezliği, erken dönemde akut miyokard enfarktüsü (AMİ) veya koroner arter hastalığı geçmişi olup olmadığı araştırıldı.

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite, klinik ve zamansal sunumuna göre üç kategoriye ayrıldı:

- Akut kardiyotoksisite: Parenteral antrasiklin tedavisi sırasında ve sonrasındaki iki hafta içinde ortaya çıkan kardiyotoksisite
- Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite: Antrasiklin kullanımından sonra ilkbir yıl içinde gelişen kardiyotoksisite
- Geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite: Antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından sonra bir veya daha fazla yıllık bir latent dönemden sonra kendini gösteren kardiyotoksisite

Tanı, tedavi dönemi, tedavi sonrası izleme ait onkolojik ve kardiyolojik incelemeler aşağıdaki parametrelere göre değerlendirilmiştir:

VERİ KAYIT FORMU

1. Hasta özellikleri

- Cinsiyet
- Yaş
- Özgeçmiş
 - Doğumsal ve /veya edinsel kalp hastalığı varlığı
- Soygeçmiş
 - Ailede kalp yetmezliği, erken AMİ, koroner kalp hastalığı varlığı
- Onkolojik tanı, evre
- Primer tümör yeri
- Primer tümör alanları mediasten tutulumu
 - Üst mediasten
 - Ön mediasten
 - Orta mediasten
 - Arka mediasten

- Kardiyotoksisite ile ilişkili metastaz alanları
 - Akciğer
 - Plevra
 - Perikard
- Kardiyotoksisite ile ilişkili metastaz alanlarını görüntüleme yöntemleri
 - Direkt grafi
 - Bilgisayarlı Tomografi
 - Manyetik rezonans görüntüleme
 - Pozitron emisyon tomografisi

2. Tedavi Ayrıntıları

- Uygulanan kemoterapi rejimi ve içerdiği kemoterapötik ajanlar
- Uygulanan antrasiklin tedavisi
 - Her bir kürde uygulanan antrasiklin günlük dozu ve infüzyon süresi
 - Toplam kür sayısı
 - Kümülatif antrasiklin dozu
- Mediastinal radyoterapi (RT)
 - Mediastinal RT
 - Mediastinal RT uygulanma zamanı
 - Mediastinal RT dozu (Gy)
- Mediastinal alanı içeren cerrahi tedavi
 - Mediastinal alanı içeren cerrahi uygulama
 - Mediastinal alanı içeren cerrahinin tipi
- Perikard efüzyonu incelemesi
- Plevra efüzyonu incelemesi

3. Kardiyovasküler sistem incelemesi

- Tedavi öncesi kardiyovasküler sisteme ait fizik inceleme bulguları
 - Kan basıncı
 - Periferik nabız
 - S1, S2, kalp sesleri, ritmi ve ek seslerin varlığı
- Tedavi öncesi akciğer grafisi
- Tedavi öncesi elektrokardiyografi
 - Hızı
 - Ritmi
- Tedavi Öncesi ekokardiyografik değerlendirme
 - İstirahat sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
 - Fraksiyonel kısalma
 - Kapak yetmezliği
- Tedavi sonrası ekokardiyografi değerlendirme
 - İstirahat sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
 - Fraksiyonel kısalma
 - Kapak yetmezliği
- Tedavi sırasında / sonrasında bakılan kardiyak belirteçler
- Ekokardiyografi ile kardiyak tutulum/etkilenme gösterilmiş ise ileri radyolojik görüntüleme
- Kardiyak etkilenme zamanı

Ekokardiyografide Patolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Ekokardiyografik incelemede, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %58'in altında olan olgular sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olarak değerlendirildi. Kapak yetersizlikleri; parasternal uzun eksen ve apikal dört boşluk pencerelerinde, renkli Doppler kullanılarak analiz edildi. Regürjitan akımın uzunluk mesafesi, apikal dört boşluk görünümünde mitral veya triküspit kapak orifisinden itibaren ölçülerek, yarı kantitatif bir yöntemle beş dereceli bir ölçek üzerinden değerlendirildi. Bu ölçekte; regürjitasyonun olmaması (sinyal yok),

minimal (sinyal kapak orifisinin hemen üzerinde), hafif (sinyal atriyumun üçte birinden az), orta (sinyal atriyumun üçte biri ile ikisi arasında) ve şiddetli (sinyal atriyumun üçte ikisinden fazla) olarak sınıflandırıldı.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistik analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 26.0 paket yazılım programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik analizlerden sonra kardiyotoksisite grupları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-square testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. İki'den fazla grubun kategorik karşılaştırmalarında post-hoc analizde anlamlılık tespiti için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Kategorik değişkenlerin test sonuçları, sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenler için normal dağılımın varlığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılmadığı tespit edilen sürekli değişkenlerin ikili gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin sonuçları ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Tedavi öncesi EKO ve tedavi sonrası EKO bulgularındaki değişimlerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Wilcoxon ve kategorik değişkenler için McNemar testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin kardiyotoksisite için prediktif değerinin belirlenmesi amacıyla ROC analizi uygulandı. AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler için cut-off sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Kardiyotoksisite için risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli Binary logistik regresyon analizi ile belirlendi. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte sunuldu. Tüm istatistik testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların genel özellikleri

1 Ocak 2013-31 Aralık 2023 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalında lenfoma ve malign solid tümör tanısı alan, 18 yaşından küçük 721 hastanın bölüm dosyaları retrospektif olarak incelendi. Başka merkezlerde tanı alan ve/veya antrasiklin içeren tedavilerinin bir bölümünü başka merkezlerde alan, tedavi ayrıntısını içeren epikrizi yeterli olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubuna toplam 287 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan 287 hastanın 133'ü (%46,3) kız, 154'ü (%53,7) erkek ve ortalanca yaş değeri 80,7 (1,8-327,9) ay olarak hesaplandı (Tablo 6). Hastaların özgeçmiş değerlendirmesinde doğumsal/edinsel kalp hastalığı olan hasta sayısı dokuz (%3,1) iken bu hastalardan dördünde (%44) atriyal septal defekt, ikisinde (%22,2) ventriküler septal defekt, ikisinde (%22,2) patent duktus arteriozus mevcuttu. Üç hastada (%33,3) kapak yetmezliği, bir hastada (%11,1) aritmi öyküsü mevcuttu. Aritmi öyküsü olan hasta, fasiküler bloklu ventriküler taşikardi sebebiyle antiaritmik ajan kullanmaktaydı ve aritmi saptanmasından 10 ay sonra hepatoblastom tanısı almıştı. Hastaların soy geçmiş değerlendirmesinde ailede kardiyak hastalığı olan hasta oranı %11,5 iken bu hastalarda en sık saptanan ilk üç kalp hastalığının sırasıyla %42,9 ile koroner arter hastalığı, %37,1 ile hipertansiyon ve %14,3 ile akut miyokard enfarktüsü olduğu tespit edildi.

Tablo 6: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

	n (%)	median (min-max)
Yaş (ay)		80,7 (1,8-327,9)
Cinsiyet		
Kız	133 (46,3)	
Erkek	154 (53,7)	
Toplam	287 (100)	

4.2. Hastaların tanıları ve tutulum yerlerinin değerlendirilmesi

Hastalarda semptomdan tanıya geçen süre 4 (0,0-156,0) hafta olarak bulundu. Hastaların tanı dağılımları değerlendirildiğinde sempatik sinir sistemi tümörleri %33,8 (n:97), lenfoma ve retiküloendotelyal tümörler %31,7 (n:91), malign kemik tümörleri %14,3 (n:41) ve yumuşak doku sarkomlarının %10,5 (n:30) oran ile en sık değerlendirilen tanılar oldu. Hastaların tanı dağılımları Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7: Hastaların tanı dağılımı

Tanılar	n	(%)
Lenfoma ve retiküloendotelyal tümörler	91	31,7
Kranial ve spinal tümörler	1	0,3
Sempatik sinir sistemi tümörleri	97	33,8
Böbrek tümörleri	12	4,2
Karaciğer tümörleri	14	4,9
Malign kemik tümörleri	41	14,3
Yumuşak doku sarkomları	30	10,05
Karsinom ve diğer malign epitelyal tümörler	1	0,3

Primer tümör lokalizasyonları arasında en sık abdomen/pelvis (%46,0), ikinci sırada baş/boyun (%21,3) ve üçüncü sıklıkta mediasten/toraks (%12,2) yer almaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8: Primer tümör bölgeleri

Primer tümör bölgeleri	n	(%)
Baş/boyun	67	23,4
Mediasten/toraks	35	12,2
Vertebral/paravertebral	20	7,0
Abdomen/pelvis	133	46,3
Ekstremité	32	11,1

Hastaların tanı döneminde yapılan radyolojik incelemeleri (akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET)) dikkate alınarak, kardiyotoksisite ile ilişkili tutulum alanları değerlendirildi. Hastaların %29,3'ünde (n:84) primer tümörün mediasten tutulumu varken, mediasten tutulumlarının %41,7'sinin (n:35) üst mediasten, %41,7'sinin (n:24) orta mediasten, %28,6'sının (n:24) ön mediasten ve %22,6'sının (n:19) ise arka mediasten tutulumu olduğu saptandı (Tablo 9). Hastaların %36,9'unda (n:106) kardiyotoksisite ilişkili tutulum alanı bulunurken, hastaların %48,1'inde (n:51) akciğer metastazı, %35,8'inde (n:38) plevra etkilenimi, %2,4'ünde (n:7) perikard etkilenimi ve %56,6'sında (n:60) mediastinal lenfadenopati olduğu gözlemlendi. Perikard tutulumlarının hepsi perikardiyal efüzyon şeklinde iken, plevra tutulumlarının %63,2'si (n:24) efüzyon, %28,9'u (n:11) metastaz, %2,6'sı (n:1) invazyon ve %5,3'ü (n:2) plevral etkilenme şeklinde olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: Mediasten tutulumlarının dağılımı

Mediasten Tutulumu n (%)	Üst Mediasten n (%)	Ön Mediasten n (%)	Orta Mediasten n (%)	Arka Mediasten n (%)
84 (29,3)	35 (41,7)	24 (28,6)	24 (28,6)	19 (22,6)

4.3 Hastalara uygulanan antrasiklin dozları ve kür sayıları

Hastaların %98,3'ünün (n:282) sadece doksorubisin, %0,3'ünün (n:1) doksorubisin ile birlikte epirubisin, %0,7'sinin (n:2) doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, %0,7'sinin (n:7) doksorubisin ve daunorubisin aldığı tespit edildi. Doksorubisin tek seferde uygulanan dozunun ortalama değeri 30,0 (10,0-50,0) mg/m², toplam uygulanan kür sayısı ortalama değeri 3,0 (1,0-12,0) kür ve kümülatif doksorubisin doz ortalama değeri 180,0 (30,0-605,0) mg/m² olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Antrasiklin türevlerinin tek ve kümülatif dozları

Antrasiklin türü	Hasta sayısı n (%)	Bir defada verilen doz median (min. – maks.) (mg/m ²)	Kümülatif doz median (min. – maks.) (mg/m ²)
Doksorubisin	282 (98,3)	30,0 (10,0-50,0)	180,0 (30,0-605,0)
Doksorubisin ve Daunorubisin	2 (0,7)	30,0	180,0 (30,0- 605,0)
Doksorubisin ve Epirubisin	1 (0,3)	60,0	180,0 (30,0- 605,0)
Doksorubisin ve Lipozomal doksorubisin	2 (0,7)	30,0	180,0 (30,0- 605,0)

Hastaların %55,5'ünün (n:159) 0-200 mg/m², %40,1'inin (n:115) $\geq$ 200-400 mg/m² ve %5,4'ünün (n:13) ise $\geq$ 400 mg/m² kümülatif doz grubunda yer aldığı saptandı (Tablo 11). Hastaların %53,3'ünde (n:153) doksorubisin infüzyon süresinin 4 saat olduğu ve %24,4'ünde (n:70) 1 saat olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 11: Doksorubisin kümülatif doz grupları

Kümülatif doz grupları	n (%)
0-200	159 (55,4)
$\geq$ 200-400	115 (40,1)
$\geq$ 400	13 (5,4)

Tablo 12: Dokсорubisin kür sayıları ve infüzyon süreleri

Dokсорubisin	Kür Sayısı Median (Min. – maks.)	İnfüzyon süresi n (%)
	3,0 (1,0-12,0)	
1 saat		70 (24,4)
2 saat		8 (2,8)
4 saat		153 (53,4)
6 saat		32 (11,1)
20 saat		3 (1,0)
24 saat		21 (7,3)

4.4. Mediastene yönelik radyoterapi ve cerrahi girişim uygulaması

Hastaların radyoterapi dosyaları incelendi. Radyasyon onkolojisi bölümü ile radyoterapi esnasında kalbin ne kadar tedavi alanına girdiği değerlendirildi. Tüm hastaların %9,4'ü (n:27) mediastene radyoterapi almış iken bu hastaların %18,5'inde (n:5) radyoterapinin kalbi tamamen kapsadığı ve %55,6'sında (n:15) ise kısmen kapsadığı belirlendi. Radyoterapi alan hastaların %25,9'unun (n:7) dosyalarında ışınlama alanına net olarak ulaşılamadı. Ortanca mediastinal RT dozu 25,2 (12,0-55,8) Gy olarak hesaplandı.

Mediastinal alanı içeren cerrahi işlemlerin oranının tüm hastaların %10,5'u (n:30) olduğu ve bu cerrahi işlemlerin %13,3'ünün (n:4) hemitorakstan kitle eksizyonu, %13,3'ünün (n:4) mediastenden kitle eksizyonu, %36,7'sinin (n:11) mediastinal kitleden biyopsi, %3,3'ünün (n:1) akciğer biyopsisi, %3,3'ünün (n:1) mediastinoskopi, %6,7'sinin (n:2) lobektomi/akciğer rezeksiyonu ve %23,3'ünün (n:7) torakal biyopsi olduğu belirlendi. Tüm hastaların %0,3'üne (n:1) perikardiyosentez yapılmıştı. Relaps refrakter nöroblastom tanılı bu hastanın perikardiyal efüzyon materyelinin patoloji sonucunda benign sitoloji saptandı. Tüm hastaların %7'sinde (n:20) plevral efüzyon saptandı. Plevral

efüzyon örneklerinin patoloji sonuçlarında %25,0'inde (n:5) benign sitoloji, %60,0'ında (n:12) malign sitoloji ve %15,0'inde (n:3) inflamasyon bulguları olduğu saptandı.

4.5. Kemoterapi öncesi kardiyak değerlendirme

Hastaların onkolojik tedavi öncesinde kardiyovasküler sistem bulguları dosyaya kaydedilmişti. Kan basınçları incelendiğinde hastaların %95,1'inin (n:273) normotansif, %1,4'ünün (n:4) hipotansif ve %3,5'inin (n:10) hipertansif olduğu saptandı. Tanı anında hipertansiyonu olan 10 hastadan altısının tanısı nöroblastom idi. Hipertansiyonu olan iki hasta Non-Hodgkin lenfoma, bir hasta Wilms tümörü, diğer hasta ise malign ektomezankima tanısı aldı. Hipotansiyonu olan dört hastanın tanıları sırasıyla Hodgkin lenfoma, rabdomiyosarkom, Wilms tümörü ve anaplastik büyük hücreli lenfoma idi.

Hastalarının %82'sinin (n:235) dosyasında periferik nabız muayenesine ulaşılabildi ve bakılan tüm hastalarda periferik nabızlar eşit palpe edildi. Kardiyolojik muayenede 257 (%95,8) hastanın kalp seslerinde S1 ve S2 ritmik duyuldu, üfürüm veya ek ses saptanmadı. Dört hastanın (%1,4) tanı anında 3/6 derece sistolik üfürümü mevcuttu. Dört hastadan birincisinin EKO'da pulmoner artere bası yapan kitlesi, pulmoner hipertansiyonu saptandı ve mediastenden köken alan inflamatuvar myofibroblastik tümör tanısı ile takip edildi. İkinci hastada yapılan EKO sonucunda aort koarktasyonu ve aort stenozu saptandı. Hastaya Non-Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi başlandı. Üçüncü hastada EKO'da perikardiyal efüzyon ve pulmoner stenoz saptandı. Hasta primer mediastinal B hücreli lenfoma tanısı ile takip edildi. Dördüncü hastanın ön mediastende kitlesi mevcuttu, pre-B hücreli lenfoma tanısı almıştı ve EKO'da pulmoner stenoz saptandı. Altı (%2,1) hastada 2/6 derece sistolik üfürümü mevcuttu. Altı hastadan dördünün yapılan EKO'su normal gelmesi üzerine fonksiyonel üfürüm olarak değerlendirildi. Beşinci hastanın komplet atriyoventriküler septal defekti olduğu bilinmekteydi. EKO'sunda atriyoventriküler septal defekt ile 2. derece atriyoventriküler kapak yetmezliği saptandı. Altıncı hastanın EKO'sunda ventriküler septal defekt saptandı. İki (%0,7) hastanın 1/6 derece sistolik üfürümü saptandı. Bir hastada atrial septal defekt, bir hastada pulmoner stenoz saptandı.

İki yüz on altı (%75,3) hastanın tedavi öncesinde EKG'sine ulaşılabildi. EKG'sinde patoloji olan hasta oranının %17,1 (n:37) olduğu ve en sık saptanan patolojinin ise %13,2 (n:28) ile sinüs taşikardisi olduğu belirlendi (Tablo 13). İki yüz elli yedi (%89) hastanın tedavi öncesi akciğer grafisine ulaşılabildi. Akciğer grafisinde patoloji saptanan 76 (%29,7) hasta mevcuttu ve gözlenen en sık patolojik grafi bulgusunun %11,8 (n: 34) ile mediastinal genişleme olduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların akciğer grafisi ve elektrokardiyografi bulguları

Akciğer grafisi	n (%)	Elektrokardiyografi	n (%)
Normal bulgular	170 (59,2)	Normal sinüs ritmi	175 (82,5)
Mediastinal genişleme	34 (11,8)	Sinüs taşikardisi	28 (13,2)
Plevral efüzyon	12 (4,2)	Sinüs bradikardisi	2 (0,9)
Konsolidasyon	11 (3,8)	Sinüs aritmisi	4 (1,9)
Parakardiyak Lenfadenopati/kitle	7 (2,4)	1. derece AV blok	1 (0,5)
Trakeada itilme	4 (1,4)	Ventriküler prematür kompleks	1 (0,5)
Hemitoraksta kitle	5 (1,7)	Sağ atrial genişleme	1 (0,5)
Atelektazi	1 (0,3)		
Kardiyotorasik indeks artışı	2 (0,7)		

İki yüz seksen yedi hastanın onkolojik tedavi öncesi ekokardiyografileri değerlendirildiğinde, EF ortanca değerinin 70,0 (53,0-86,0), FS ortanca değerinin 39,0 (28,0-57,0) olduğu saptandı. Tedavi öncesi ekokardiyografide saptanan kapak yetmezliği oranı %16,4 idi. Hastaların ekokardiyografi bulguları Tablo 14'te belirtilmiştir.

Tablo 14: Tedavi öncesi ekokardiyografi bulguları

Tedavi öncesi Ekokardiyografi		Median (min-maks)	Mean±sd
EF		70,0 (53,0-86,0)	70,3±4,6
FS		39,0 (28,0-57,0)	39,2±4,2
Tedavi öncesi Ekokardiyografi	n (%)		n (%)
Tüm kapak yetmezlikleri	47 (16,4)	Perikard efüzyonu	12 (4,2)
Mitral yetmezlik	35 (12,2)	Sol ventrikül hipertrofisi	4 (1,4)
Triküspit yetmezlik	8 (2,8)	Pulmoner artere bası yapan kitle	3 (1,0)
Atrioventriküler septal defekt	1 (0,3)	Parsiyel anormal Pulmoner venöz dönüş	1 (0,3)
Aort yetmezliği	9 (1,7)	Biküspid aorta	2 (0,7)
Pulmoner yetmezlik	1 (0,3)	Ventrikül komşuluğunda kitle	3 (1,0)
Pulmoner hipertansiyon	2 (0,7)	Atrium komşuluğunda kitle	4 (1,4)
Pulmoner stenoza	4 (1,4)	LV sistolik disfonksiyonu	1 (0,3)
Patent duktus arteriosus	1 (0,3)	IVC obstrüksiyonu	1 (0,3)
Mitral valv prolapsusu	8 (2,8)	LV dilatasyonu	1 (0,3)
Atrial septal defekt	5 (1,7)	Aort koartasyonu	1 (0,3)
Ventriküler septal defekt	1 (0,3)	SVC obstrüksiyonu	1 (0,3)

4.6. Kardiyotoksisite gelişen hastalar

Bu çalışmada antrasiklin uygulama sırasında ve sonrasındaki iki hafta içinde izlenen akut aritmiler, sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, akut perikardit-miyokardit sendromu, EKG’de ST-T dalga değişiklikleri, QRS amplitüdünde azalma ve QT aralığının uzaması gibi değişiklikler akut kardiyotoksisite olarak değerlendirildi. Tedavi sırasında ve sonrasındaki ilk bir yıl içinde gelişebilen LVEF’de %10-15 düşme, LVEF’nin $\% \leq 50$ olması, restriktif ve/veya dilate kardiyomiyopati gelişmesi erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite; bir yıl sonrasında gelişen bulgular geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite olarak değerlendirilmiştir. Kardiyotoksisite gelişen hasta oranı %14,6 (n:42) iken, 42 hastanın %69,0’unda (n:35) akut kardiyotoksisite, %11,9’unda (n:5) erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite ve %19,1’inde (n:8) geç başlangıçlı kronik toksisite geliştiği belirlendi.

4.6.1. Akut Kardiyotoksisite gelişen hastalar

Antrasiklin ilişkili akut kardiyotoksisite gözlenen 35 hasta mevcuttu. Hastaların semptom ve/veya bulgularıyla beraber toksisite anındaki EKG bulguları Tablo 15’de belirtilmiştir.

Tablo 15: Akut kardiyotoksisite gelişen hastalar

Semptom/bulgu	Hasta sayısı n (%)	EKG	Hasta sayısı n (%)
Göğüs ağrısı	5 (14,3)	Normal sinüs ritmi	5 (14,3)
Taşikardi	25 (71,4)	Sinüs taşikardisi	23 (65,7)
Hipertansiyon	4 (11,4)	Sinüs bradikardisi	3 (8,6)
Bradikardi	3 (8,6)	Sinüs aritmisi	1 (2,9)
		Q-T uzaması	2 (5,7)
		S-T depresyonu	1 (2,9)

Akut kardiyotoksisite gelişen hastaların %10,5'inde (n:30) kardiyak belirteç olarak Troponin I bakıldı. Bakılan hastaların %70'inde (n:21) normal bulunurken, %30 (n:9) yüksek saptandı. Akut kardiyotoksisite gelişen sadece bir hastada BNP (B tipi natriüretik peptid) bakıldı ve normal saptandı. Akut kardiyotoksisite düşünülen hastaların %57'sine (n:20) ekokardiyografi yapıldığı saptandı. Ekokardiyografide patolojik bulgu saptanan altı hasta Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Akut kardiyotoksisite gelişen hastalarda patolojik ekokardiyografik bulguların değerlendirilmesi

	Tanı	Semptom/ Bulgu	Doz	İnfüzyo nSüresi	EKG	EKO	Kardiyak Marker
1	Osteosarkom	Hipertansiyon Taşikardi	37,5 mg/m ²	20 Saat	Sinüs Taşikardisi	EF/FS: 45/23 LV Sistolik Dsifonksiyonu	TnI N
2	Osteosarkom	Göğüs Ağrısı	37,5 mg/m ²	4 Saat	QT Aralığında Uzama	EF/FS:53/27 LV Sistolik Disfonksiyonu	TnI N
3	Hodgkin Lenfoma	Taşikardi	40 mg/m ²	4 Saat	Sinüs Taşikardisi	EF/FS:43/21 LV Sistolik Disfonksiyonu LV Dilatasyonu	TnI Y
4	Ewing Sarkom	Taşikardi	37,5 mg/m ²	6 Saat	QT Aralığında Uzama	EF/FS:67/36 LV dilatasyonu	TnI Y
5	Adrenokortikal Karsinom	Bradikardi	25 mg/m ²	4 Saat	Sinüs Bradikardisi	EF/FS: 70/40 LV Dilatasyonu	TnI N
6	Nöroblastom	Taşikardi, Hipertansiyon	30 mg/m ²	4 Saat	Sinüs Taşikardisi	EF/FS:79/45 LV Hipertrofisi	TnI N

4.6.2. Erken Başlangıçlı Kronik Kardiyotoksisite Gelişen hastalar

Çalışmamızda kardiyotoksisite gelişen 42 hastanın %11,9’unda (n:5) erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite saptanmıştır. Hastaların ayrıntılı bilgileri Tablo 17’de belirtilmiştir.

Tablo 17: Erken başlangıçlı kronik toksisite gelişen hastalar

	Tanı	Kümülatif antrasiklin dozu	Kür sayısı	EKO	Akut Etki	Son Durum
1	Osteosarkom	375 mg/m ²	5	EF/FS: 56/29 Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu	+	Hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi
2	Hodgkin lenfoma	160 mg/m ²	2	EF/FS: 16/8 Sol ventrikül dilatasyonu	+	Kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi
3	Nöroblastom	60 mg/m ²	1	EF/FS: 63/40 Sol ventrikül hipertrofisi	+	Yaşıyor
4	Osteosarkom	450 mg/m ²	6	EF/FS: 56/28 Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	-	Yaşıyor ACE inhibitörü kullanıyor
5	Ewing sarkom	75 mg/m ²	1	EF/FS: 50/25 Perikardiyal efüzyon	-	Hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi

4.6.3. Geç Başlangıçlı Kronik Kardiyotoksisite gelişen hastalar

Çalışmamıza dahil olan 287 hastanın %2,7'sinde (n:8) geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite gelişmiştir. Hastaların ayrıntılı bilgileri Tablo 18'de belirtilmiştir.

Tablo 18: Geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite gelişen hastalar

	Tanı	Kümülatif antrasiklin dozu	Kür sayısı	EKO	Akut Etki	Son Durum
1	Ewing Sarkom	300 mg/m ²	4	EF/FS: 58/29 LV Sistolik Disfonksiyonu	+	Yaşıyor Digoksin kullanıyor
2	Ewing Sarkom	325 mg/m ²	5	EF/FS: 49/24 LV Sistolik Disfonksiyonu	+	Yaşıyor Propranolol kullanıyor
3	Nöroblastom	180 mg/m ²	2	EF/FS: 59/29 Pulmoner HT	+	Hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi
4	Osteosarkom	375 mg/m ²	5	EF/FS: 63/34 Hafif LV Sistolik Disfonksiyonu	-	Hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi
5	Sklerozan Epiteloid Fibrosarkom	180 mg/m ²	3	EF/FS: 40/20 LV Sistolik Disfonksiyonu, Ventrikül Dilatasyonu	-	Hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi
6	Osteosarkom	315 mg/m ²	4	EF/FS: 55/29 LV Sistolik Disfonksiyonu, Perikardiyal Efüzyon	-	Sepsis nedeni ile kaybedildi
7	Nöroblastom	480 mg/m ²	8	EF/FS: 58/29 LV Sistolik Disfonksiyonu	-	Hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi
8	Nöroblastom	240 mg/m ²	4	EF/FS: 66/33 LV Dilatasyonu	-	Başka merkezde takip oluyor

4.7. Kardiyotoksisite gelişen hastalarda ilaç kullanımları

Kardiyotoksisite gelişen hastalardan 18 tanesine kardiyoprotektif, antiaritmik veya vazopressör amaçlı ilaç başlandı. Hastaların kullandıkları ilaçlar Tablo 19’da belirtilmiştir.

Tablo 19: Kardiyotoksisite sonrası kullanılan ilaçlar

Kullanılan ilaçlar	n (%)
Propranolol	8 (44,4)
Digoksin	3 (16,7)
Enapril	2 (11,1)
Kaptopril	1 (5,6)
Amiadoron	1 (5,6)
Lidokain	1 (5,6)
Flekainid	1 (5,6)
Noradrenalin	4 (22,2)
Adrenalin	2 (11,1)
Dopamin	3 (16,7)
Karnitin	1 (5,6)
Karvedilol	1 (5,6)

4.8. Kardiyotoksisite olan ve olmayan gruplar arasında demografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi

Kardiyotoksisite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında yaş ortanca değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır (Tablo). Cinsiyet dağılımında da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış, her iki grupta da erkek ve kız hasta oranları benzer bulunmuştur ($p=0,857$) (Tablo 20).

Tablo 20: Kardiyotoksite gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

	Kardiyotoksite Var (n=42)	Kardiyotoksite Yok (n=245)	p değeri
Yaş (ay) median (min-max)	96,5 (6,10 208,6)	77,4 (1,8-327,9)	0,439
Cinsiyet			0,857
Kız	20 (47,6)	113 (46,1)	
Erkek	22 (52,4)	132 (53,9)	
Toplam	42 (100)	245 (100)	

Primer tümör tanıları değerlendirildiğinde kardiyotoksisite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlandı ($p<0,001$) ve post hoc analizde bu farkın kardiyotoksisite gözlenen grupta malign kemik tümörlerinin kardiyotoksisite gözlenmeyen gruba göre daha yüksek saptanması nedeniyle olduğu tespit edildi (Tablo 21). Primer tümör tanıları lenfoma ve solid tümörler olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında kardiyotoksisite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 21).

Tablo 21: Tanı gruplarının karşılaştırılması

Tanı	Kardiyotoksite Var (n=42)	Kardiyotoksite Yok (n=245)	p değeri
Lenfoma ve retiküloendotelyal tümörler	11 (26,2)	80 (32,7)	<0,001
Kranial ve spinal tümörler			
Sempatik sinir sistemi tümörleri	0 (0,0)	1 (0,4)	
Böbrek tümörleri	8 (19,0)	89 (36,3)	
Karaciğer tümörleri	0 (0,0)	12 (4,9)	
Malign kemik tümörleri	2 (4,8)	12 (4,9)	
Yumuşak doku sarkomları	16 (38,1)	25 (10,2)	
Karsinom ve diğer malign epitelyal tümörler	4 (9,5)	26 (10,6)	
	1 (2,4)	0 (0,0)	
Tanı grupları			
Lenfoma	11 (26,2)	80 (32,7)	0,406
Solid tümör	31 (73,8)	165 (67,3)	

Primer tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde kardiyotoksisite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlandı (P=0,012) ve post hoc analizde bu farkın kardiyotoksisite gözlenen grupta vertebral, paravertebral ve ekstremiteler lokalizasyonlarının kardiyotoksisite gözlenmeyen gruba göre daha yüksek oranda saptanması nedeniyle olduğu tespit edildi (Tablo 22). Hastalar mediasten tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldığında kardiyotoksisite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 22). Hastaların metastaz alanları değerlendirildiğinde akciğer, plevra ve perikardiyal metastazı olan hastalar ile olmayanlar arasında kardiyotoksisite açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22 : Primer tümör bölgelerinin ve mediasten tutulumunun karşılaştırılması

	Kardiyotoksisite var (n=42)	Kardiyotoksisite yok (n=245)	p değeri
Primer tümör yeri			0,012
Baş/boyun	7 (16,7)	60 (24,4)	
Mediasten/torax	7 (16,7)	28 (11,4)	
Vertebral/paravertebral	7 (16,7)	13 (5,3)	
Abdomen/pelvis	12 (28,6)	121 (49,4)	
Ekstremiteler	9 (21,4)	23 (9,4)	
Primer tümörün mediasten tutulumu	12 (28,6)	72 (29,4)	0,914

Kardiyotoksisite gruplarında kan basıncına göre normotansif, hipotansif ve hipertansif hasta oranları, patolojik kalp sesleri olan hasta oranları, akciğer grafisinde ve EKG’ de patolojik bulgusu olan hasta oranları arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark bulunamadı.

Onkolojik tedavi öncesi ekokardiyografi bulguları için; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ekokardiyografideki mitral kapak yetmezliği, triküspit kapak yetmezliği, atriyoventriküler kapak yetmezliği ve aort yetmezliği oranları benzerdi (Tablo 23).

Tablo 23: Tedavi öncesi ekokardiyografik incelemeleri

Onkolojik Tedavi Öncesi Ekokardiyografi	Kardiyotoksite Var (n=42)	Kardiyotoksite Yok (n=245)	p değeri
EF	70,5 (62,081,0)	70,0 (53,086,0)	0,598
FS	39,0 (32,0-48,0)	39,0 (28,0-57,0)	0,579
Tüm Kapak yetmezlikleri	8 (21,4)	39 (16,0)	0,621
Mitral yetmezlik	5 (11,9)	29 (11,8)	0,990
Triküspit yetmezlik	1 (2,4)	7 (2,9)	0,862
AV kapak yetmezliği	0 (0,0)	1 (0,4)	0,954
Aort yetmezliği	1 (2,4)	8 (3,3)	0,971
Perikard efüzyonu	3 (7,1)	9 (3,7)	0,393
Sol ventrikül hipertrofisi	0 (0,0)	4 (1,6)	0,633

Son EKO sonuçlarında, kardiyotoksisite grubunda ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile fraksiyonel kısalma (FS) değerlerinin istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,011$). Mitral kapak yetmezlik oranı kardiyotoksisite grubunda daha yüksek bulunurken ($p=0,028$), triküspit kapak yetmezliği, aort yetmezliği ve diğer kapak patolojileri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca, perikardiyal efüzyon kardiyotoksisite grubunda daha sık saptandı (%9,5 vs %1,2 ve $p=0,010$). Bunun yanı sıra, sol ventrikül hipertrofisi ve sol pulmoner hipertansiyon gibi parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Sol ventrikül disfonksiyonu ve sol ventrikül dilatasyonu yalnızca kardiyotoksisite grubunda gözlemlendi (sırasıyla %16,7 vs %0,0 ve $p<0,001$; %7,1 vs %0,0 ve $p=0,003$) (Tablo 24).

Tablo 24 : Tedavi sonrası ekokardiyografilerinin değerlendirilmesi

Onkolojik tedavi sonrası Ekokardiyografi	Kardiyotoksite Var (n=42)	Kardiyotoksite yok (n=245)	p değeri
EF	66,0 (16,0-82,0)	68,0 (58,0-78,0)	0,003
FS	36,0 (8,0-50,0)	37,0 (27,0-49,0)	0,011
Tüm Kapak Yetmezlikleri	13 (31,0)	54 (22,0)	0,207
Aort Yetmezliği	3 (7,1)	9 (3,7)	0,393
Mitral Yetmezlik	11 (26,2)	32 (13,1)	0,028
Triküspit Yetmezlik	2 (4,8)	16 (6,5)	0,753
Perikardiyal Efüzyon	4 (9,5)	3 (1,2)	0,010
LV sistolik disfonksiyonu	7 (16,7)	0 (0,0)	<0,001
LV hipertrofisi	1 (2,4)	0 (0,0)	0,146
LV dilatasyonu	3 (7,1)	0 (0,0)	0,003
Pulmoner HT	1 (2,4)	2 (0,8)	0,379

Hastalar kardiyotoksisite sınıflamasına göre ayrıldığında; akut kardiyotoksiste gelişen hastalarda Bazal EKO ve Son EKO ortalama EF ve FS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksiste gelişen hastalarda Bazal EKO ve Son EKO ortalama EF ve FS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite gelişen hastalarda Bazal EKO ve Son EKO ortalama EF ve FS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 25).

Tablo 25 : Kardiyotoksite alt gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan EF ve FS değerlerinin karşılaştırılması

	Akut kardiyotoksite n=35		
	Bazal EKO	Son EKO	p değeri
EF (mean±sd)	71,0±4,7	68,5±5,8	0,071
FS (mean±sd)	39,7±4,4	38,0±4,6	0,116
	Subakut kardiyotoksite n=5		
	Bazal EKO	Son EKO	p değeri
EF (mean±sd)	68,8±5,5	50,2±21,0	0,113
FS (mean±sd)	38,0±4,1	26,0±11,2	0,063
	Kronik kardiyotoksite n=8		
	Bazal EKO	Son EKO	p değeri
EF (mean±sd)	71,1±4,9	56,0±8,2	0,471
FS (mean±sd)	39,8±4,4	29,4±6,0	0,631

Gruplar arasında hastaların kullandığı kemoterapötik ajanlar karşılaştırıldığında, kardiyotoksisite gelişen grupta daha yüksek oranda metotreksat kullanımı olduğu (%33,3'e karşı %17,6; p=0,018), bu grupta VEGF inhibitörleri daha sık kullanıldığı (%14,3'e karşı %3,7; p=0,012) ve mifamurtid kullanımının kardiyotoksisite ile ilişkili olduğu tespit edildi (%16,7'ye karşı %2,0; p<0,001) (Tablo 26). Bununla birlikte hastaların aldıkları diğer kemoterapi ajanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 26 : Kemoteröpatik ajanların karşılaştırılması

Kemateröpatik Ajanlar	Kardiyotoksite Var (n=42)	Kardiyotoksite Yok (n=245)	p değeri
Fosfamid	38 (90,5)	210 (85,7)	0,405
Platin	25 (59,5)	136 (55,5)	0,737
Karbazin	13 (31,0)	108 (44,1)	0,111
Temozolomid	8 (19,0)	70 (28,6)	0,200
Metotreksat	14 (33,3)	43 (17,6)	0,018
Pürin analogu	2 (4,8)	6 (2,4)	0,609
Pirimidin analogu	5 (11,9)	32 (13,1)	0,836
Vinkristin, Vinblastin, Vinorelbin	39 (92,9)	228 (93,1)	0,962
Etoposid, Teniposid	29 (69,0)	187 (76,3)	0,312
Taksel	4 (9,5)	8 (3,3)	0,081
İrinotekan, Topotekan	15 (35,7)	89 (36,3)	0,939
Antitümör antibiyotikler	6 (14,3)	35 (14,3)	1,000
Kortikosteroid	11 (26,2)	72 (29,4)	0,673
Asparaginaz	1 (2,4)	6 (2,4)	1,000
Retinoidler	5 (11,9)	50 (20,4)	0,196
BCR/ABL inhibitörleri	2 (4,8)	6 (2,4)	0,609
VEGF inhibitörleri	6 (14,3)	9 (3,7)	0,012
mTOR inhibitörleri	5 (11,9)	12 (4,9)	0,084
Monoklonal antikorlar	8 (19,0)	60 (24,5)	0,443
ALK inhibitörleri	1 (2,4)	8 (3,3)	0,987
COX2 inhibitörü	3 (7,1)	31 (12,7)	0,439
Multitarget kinaz inhibitörü	2 (4,8)	1 (0,4)	0,057
Antianjiojenik ajanlar	6 (14,3)	47 (19,2)	0,450
Gemsitabin	5 (11,9)	9 (3,7)	0,038
Mifamurtid	7 (16,7)	5 (2,0)	<0,001

Gruplar arasında tek seferde uygulanan doksorubisin dozu ortanca değerleri için ve doksorubisin infüzyon süresi grupları için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak doksorubisin kümülatif doz ortanca değeri kardiyotoksisite gelişen grupta kardiyotoksisite gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,002$) (Tablo 27). Ayrıca doksorubisin toplam kür sayısı da kardiyotoksisite gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,009$) (Tablo 27). Doksorubisin kümülatif doz grupları içinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,001$). Bu farkın kardiyotoksisite grubunda kümülatif doz ≥ 400 mg/m² hasta oranının kardiyotoksisite olmayan gruba göre daha fazla (%14,3 vs %2,9) ve kümülatif doz ≤ 200 mg/m² hasta oranının kardiyotoksisite olmayan gruba göre daha az (%35,7 vs %58,8) oranda saptanması nedeniyle olduğu ortaya kondu (Tablo 27).

Tablo 27 : Doksorubisin dozlarını karşılaştırılması

	Kardiyotoksite Var (n=42)	Kardiyotoksite Yok (n=245)	p değeri
Doksorubisin dozu mg/m ² median (min-maks)	30,0 (15,0-40,0)	30 (10,0-50,0)	0,815
Doksorubisin infüzyon süresi			0,108
1 saat	8 (19,0)	62 (25,3)	
2 saat	1 (2,4)	7 (2,9)	
4 saat	19 (45,2)	134 (54,7)	
6 saat	10 (23,8)	22 (9,0)	
20 saat	1 (2,4)	2 (0,8)	
24 saat	3 (7,1)	18 (7,3)	
Doksorubisin toplam kür sayısı median (min-maks)	4,5 (1,0-12,0)	3,0 (1,0-12,0)	0,009
Doksorubisin kümülatif dozu mg/m ² median (min-maks)	300,0 (60,0-480,0)	180,0 (30,0-605,0)	0,002
Kümülatif doz grupları			0,001
0-200 mg/m ²	15 (35,7)	144 (58,8)	
≥ 200 -400 mg/m ²	21 (50,0)	94 (38,4)	
≥ 400 mg/m ²	6 (14,3)	7 (2,9)	

Her iki grup arasında mediastinal bölgeye RT alan hasta oranı ve RT dozu ortanca değerleri için istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 28). Çalışmamızdaki tüm hastalar (n:287) göz önüne alındığında %9,4'üne (n:27) mediastinal radyoterapi uygulanmıştı. Antrasiklin kullanımı ile mediastinal radyoterapi öyküsü olan iki hastamızda kardiyotoksisite geliştiği saptandı. İkisinde de akut kardiyotoksisite meydana gelmiş idi. Her iki hastada Hodgkin lenfoma tanılı ve mediastene yönelik 36 Gy radyoterapi almıştı. Birinci hastanın kümülatif antrasiklin dozu 480 mg/m², ikinci hastanın 185 mg/m² idi.

Tablo 28 : Radyoterapi alanlar ve almayanların karşılaştırılması

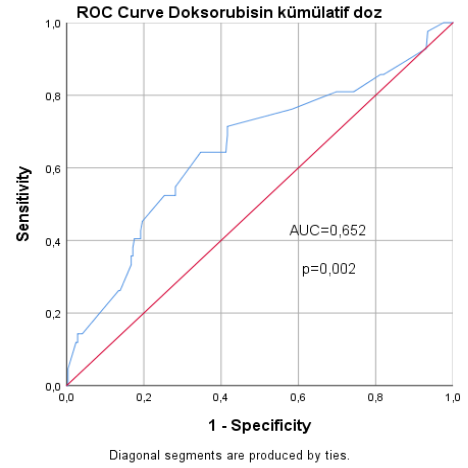
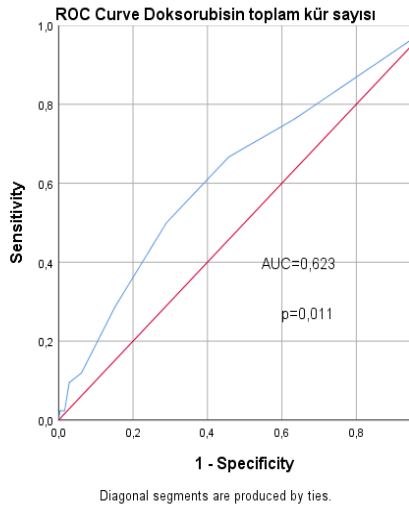
	Kardiyotoksite Var (n=42)	Kardiyotoksite yok. (n=245)	p değeri
Mediastinal RT dozu (Gy) (27 hasta)	36,0 (36,0-36,0)	25,2 (12,0-55,8)	0,296
Mediastinal alanı içeren cerrahi	6 (%14,3)	24 (%9,8)	0,412

4.9. Kardiyotoksite ön görüşünde Doksorubisin toplam kür sayısı ve kümülatif dozunun rolü (ROC analizi):

Doksorubisin kümülatif dozunun 182,5 mg/m² cut off değerinde %71,4 sensitivite ve %58,4 spesifite ile (AUC=0,652 %95GA (0,555-0,749) ve p=0,002) ve doksorubisin kür sayısının 4,5 kür cut off değerinde %50,0 sensitivite ve %71,0 spesifite ile (AUC=0,623 %95GA (0,529-0,718) ve p=0,011) kardiyotoksisite için prediktif değere sahip oldukları bulundu (Tablo 29) (Şekil 2).

Tablo 29 : Kardiyotosite için Doksorubisin kür ve kümülatif dozunun prediktif değerinin değerlendirilmesi

	AUC	%95 GA	P değeri	Cut-off değer	Sensitivite %	Spesifisite %
Kür sayısı	0,623	0,529-0,718	0,011	4,5	50,0	71,0
Kümülatif doz	0,652	0,555-0,749	0,002	182,5	71,4	58,4



Şekil 2: Doksorubisin kümülatif doz ve kür sayısının kardiyotoksiste için prediktif değerleri (ROC eğrileri)

4.10. Kardiyotoksiste için risk faktörlerinin belirlenmesi (Regresyon analizi):

Tek değişkenli regresyon analiz sonuçlarına göre metotreksat kullanan hastalar kullanmayan hastalara göre 2,3 kat (OR=2,35 %95GA (1,14-4,83) ve p=0,020), VEGF inhibitörleri kullanan hastalar kullanmayan hastalara göre 4,4 kat (OR=4,37 %95GA (1,47-13,01) ve p=0,008), gemsitabin kullanan hastalar kullanmayan hastalara göre 3,5

kat (OR=3,54 %95GA (1,13-11,16) ve $p=0,031$), mifamurtid kullanan hastalar kullanmayan hastalara göre 9,6 kat (OR=9,60 %95GA (2,89-31,91) ve $p<0,001$) riskli bulundu.

Doksorubisin toplam kür sayısı beş ve üstü olan hastalar beşten az olan hastalara göre 2,5 kat (OR=2,45 %95GA (1,26-4,77) ve $p=0,008$) riskli bulundu.

Doksorubisin kümülatif dozu $182,5 \text{ mg/m}^2$ 'den fazla olan hastalar $182,5 \text{ mg/m}^2$ den az olan hastalara göre 3,5 kat (OR=3,50 %95GA (1,71-7,17) ve $p<0,001$), doksorubisin kümülatif dozu $\geq 200\text{-}400 \text{ mg/m}^2$ olan hastalar $0\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ olan hastalara göre 2,1 kat (OR=2,14 %95GA (1,05-4,37) ve $p=0,036$), doksorubisin kümülatif dozu $\geq 400 \text{ mgm}^2$ olan hastalar $0\text{-}200 \text{ mgm}^2$ olan hastalara göre 8,2 kat (OR=8,23 %95GA (2,47-27,86) ve $p<0,001$) riskli bulundu.

Tek değişkenli regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan risk faktörleri ile oluşturulan modelin çok değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre doksorubisin kümülatif dozu $182,5 \text{ mg/m}^2$ 'den fazla olması ($p=0,040$) kardiyotoksisite için en önemli risk faktörü olarak belirlendi (Tablo 30).

Tablo 30: Kardiyotoksisite için risk faktörlerinin belirlenmesi (Binary Loistic regresyon analizi)

	Tek değişkenli regresyon analizi			Çok değişkenli regresyon analizi		
	OR	%95 GA	P değeri	OR	%95 GA	P değeri
Yaş	1,000	0,999-1,001	0,363			
Cinsiyet Erkek vs Kadın	1,062	0,551-2,046	0,857			
Tanı grupları Lenfoma vs Solid tümör	1,366	0,653-2,858	0,407			
Metotreksat kullanımı Yok vs Var	2,349	1,142-4,831	0,020	2,383	0,924-6,144	0,072
Taksel kullanımı Yok vs Var	3,118	0,895-10,864	0,074	1,654	0,138-19,857	0,691
VEGF inhibitörleri Yok vs Var	4,370	1,468-13,010	0,008	2,383	0,605-9,385	0,214
mTOR inhibitörleri Yok vs Var	2,624	0,874-7,878	0,085	1,780	0,471-6,720	0,395
Gemsitabin Yok vs Var	3,544	1,126-11,156	0,031	1,002	0,107-9,363	0,999
Mifamurtid Yok vs Var	9,600	2,888-31,911	<0,001	2,964	0,592-14,842	0,186
Kür sayısı ≤5 vs ≥5	2,451	1,261-4,765	0,008	0,841	0,311-2,271	0,732
Kümülatif doz ≤182,5 vs ≥ 182,5 mg/m ²	3,505	1,713-7,172	<0,001	2,882	1,049-7,916	0,040
Kümülatif doz grupları 0-200 vs ≥200-400 mg/m ² 0-200 vs ≥400 mg/m ²	2,145 8,229	1,053-4,370	0,002 0,036 <0,001			

4.11. Hastaların sağkalım analizi

Çalışmamıza dahil edilen 287 hastanın %46'sında (n:132) olay gelişti. Olay gelişen hastaların %51,5'inde (n:68) relaps, %41,7'sinde (n:55) refrakterlik, %6,8'inde (n:9) ölüm saptandı. Hastaların sağ kalım analizlerine bakıldığında %24,4'ünün (n:70) öldüğü, %54,7'sinin (n:157) hastalıksız yaşadığı, %12,5'inin (n:36) hastalıkla yaşadığı, %4,2'sinin (n:12) başka merkeze gittiği ve %4,2'sinin (n:12) takipleri bıraktığı saptandı. Ölen 70 hasta değerlendirildiğinde %85,7 oranında (n:60) hastalık progresyonu, %5,7 (n:4) hastada febril nötropeni/sepsis ve %8,5 (n:6) hastada diğer nedenler ölüm sebebi olarak belirlendi. Diğer ölüm nedenleri olarak nitelendirilen durumlar; bir hasta kalp yetmezliği, bir hasta tedavi sonrası gelişen akut miyeloid lösemi, bir hasta trafik kazası, bir hasta gastrointestinal sistem kanaması sonucu gelişen hemorajik şok, bir hasta böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Tüm hastalara ait ortalama genel sağ kalım süresi (OS) $132,8 \pm 5,0$ %95 GA (123,1-142,6) ay olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalık, pediatrik popülasyonda kanserden sağ kurtulanlarda morbidite ve mortaliteye en önemli katkıda bulunan faktörlerden biridir. Relaps ve sekonder malignite gelişiminden sonra üçüncü önde gelen ölüm nedenidir (160,161). Antrasiklinlerin tek başına veya kombinasyon halinde kullanılması, çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranlarını arttırırken, yan etkileri uzun dönemde tedavinin terapötik indeksini düşürmektedir (2,3).

Bu çalışmada, 2013-2023 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran 721 hasta değerlendirilmiştir. Merkezimizde takip ve tedavisi devam eden ve/veya tamamlanan antrasiklin kemoterapisi almış 287 hasta çalışmamızda analiz edilmiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastaların ortalama yaşı 80,7 ay (1,8-327,9 ay) olarak belirlenmiş ve kardiyotoksisite gelişen hastaların (n:42) ortalama yaşının 96,5 ay (6,10-208,6) olduğu tespit edilmiştir. Kardiyotoksisite gelişen hastalar incelendiğinde, üç hastanın bir yaşından küçük, 13 hastanın ise dört yaşından küçük olduğu saptanmıştır. Literatürde, çocukların antrasiklinlere yetişkinlere kıyasla daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (5). Lipshultz ve ark. yaptığı bir çalışmada, dört yaşından küçük olmanın antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (46). Kouwenberg ve ark. tarafından yapılan sistematik bir derlemede, antrasiklin tedavisi alan çocuklarda akut ve erken başlangıçlı kardiyotoksisite oranlarının yüksek olduğu ve özellikle 5 yaş altı çocukların daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir (162). Bu bulgular, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite riskinin özellikle erken çocukluk döneminde daha yüksek olduğunu ve yaş faktörünün dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda kardiyotoksisite gelişen hastaların %47,6'si (n:20) kız, %52,4'ü (n:22) erkek olarak saptandı. Literatürde kızların antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerine karşı daha hassas olduğu gösterilmiştir (5). Lipshultz ve ark. tarafından yapılan ALL ve osteojenik sarkom tanılı 120 çocuk ve yetişkinin dahil edildiği bir çalışmada kız katılımcıların, erkeklerle karşılaştırıldığında azalmış miyokardiyal kontraktilite belirtileri gösterme olasılığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (49). Pein ve

ark. solid tümör tanısı ile antrasiklin tedavisi alan 229 hastayı 15 yıl boyunca takip etmişler ve geç kardiyotoksisite gelişiminde cinsiyetin önemli bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir (163). Ewer ve ark. 113 pediatrik malignite hastasında yaptıkları bir çalışmada kızlarda erkeklerden daha fazla kardiyak disfonksiyon ve kalp yetmezliği gözlemlendiğini bildirmişlerdir (164). Kız cinsiyet Avrupa Kardiyoloji Derneği Kardiyolojik Onkoloji uygulama klavuzunda antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite için bağımsız risk faktörü olarak listelenmiştir (14). Bizim çalışmamızda, cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, kız ve erkek hastalar arasında kardiyotoksisite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Kümülatif antrasiklin dozu, kardiyotoksisite riskini artıran en önemli faktördür. Bir çalışmada doksorubisin için kümülatif dozun 450-550 mg/m²'yi aşmasıyla kardiyotoksisite riskinin kademeli olarak arttığı gösterilmiştir (55). Başka bir çalışmada antrasiklin tedavisi gören 6493 çocuk hasta incelenmiş ve 550 mg/m²'den fazla antrasiklin alan hastalarda, daha düşük doz alanlara kıyasla erken kardiyotoksisite riskinin beş kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (21). Çok merkezli bir kohort çalışmasında, antrasiklinlere maruz kalan bireylerde kalp yetmezliği riski, maruz kalmayanlara kıyasla 250 mg/m²'den düşük dozlarda 2,4 kat, 250 mg/m² ve üzeri dozlarda ise 5,2 kat daha yüksek bulunmuştur (165). Rivas-Ruiz ve ark. yaptıkları retrospektif bir kohort çalışmasında, 65 çocukluk çağı kanserinden sağ kalmış hastanın değerlendirildiği analizde, kümülatif antrasiklin dozu 430 mg/m²'nin üzerinde olan hastalarda kardiyotoksisite gelişme riskinin anlamlı şekilde arttığını ve yalnızca kümülatif dozun kardiyak toksisite ile ilişkili olduğun ortaya koymuşlardır (166). Bini ve ark. yaptıkları bir çalışmada 82 tane kemik ve yumuşak doku sarkomu tanılı hasta değerlendirilmiş ve kümülatif antrasiklin dozu ≥ 300 mg/m²'nin üzerinde olmasını kardiyotoksisite için tek risk faktörü olarak bildirmişlerdir (167). Çalışmamızda, kardiyotoksisite gelişen 42 hastanın median doksorubisin kümülatif dozu 300 mg/m² (60-480 mg/m²) olarak belirlenmiştir. Kümülatif dozu ≥ 400 mg/m² olan hastalar 0-200 mg/m² olan hastalara göre 8,2 kat riskli bulunmuştur. Kardiyotoksisite gelişen grupta kümülatif antrasiklin dozu 400 mg/m²'yi aşan altı hasta bulunmaktaydı. Öte yandan, kardiyotoksisite gelişen grupta 60

mg/m² dozunda doksorubisin almış bir hasta tespit edilmiştir. Literatürde, 50-100 mg/m² gibi düşük dozlarda bile doksorubisin uygulaması sonrasında bireysel duyarlılığa bağlı olarak bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve hatta ölüm gelişebildiği bildirilmiştir (4,21). Bu durum, kardiyotoksisitenin yalnızca kümülatif doza bağlı olmadığını, bireysel duyarlılık ve ek risk faktörlerinin de etkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamıza dahil edilen 287 hastadan yalnızca birinde 550 mg/m²'yi aşan doksorubisin uygulanmış olup, toplamda 605 mg/m² doksorubisin alan Ewing sarkom tanılı bu hastada kardiyotoksisite gelişmediği saptanmıştır. Bu bulgu, yüksek doz antrasiklin alan tüm hastalarda kardiyotoksisitenin kaçınılmaz olmadığını ve bireysel faktörlerin belirleyici olabileceğini desteklemektedir. Elde edilen bulgularımız literatürle uyumlu olup, kümülatif antrasiklin dozunun kardiyotoksisite açısından belirleyici bir faktör olduğu görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları, kümülatif antrasiklin dozunun 200 mg/m²'nin altında tutulmasının kardiyotoksisite riskini azaltmada etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında kümülatif antrasiklin dozunun sınırlanması ve kardiyotoksisiteyi önleyici stratejilerin uygulanması önemli bir koruyucu yaklaşım olabilir.

Antrasiklin uygulama hızının kardiyotoksisite riskini etkilediği düşünülmektedir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda yüksek infüzyon hızlarının sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Pediatrik malignitelerde tedavilerin bolus ve infüzyon uygulamalarını karşılaştıran kardiyak sonuçlara dair sınırlı sayıda veriye ulaşılabildi. Farklı kanser tanılarına sahip çocuklarda yapılan retrospektif bir çalışmada, ortalama 368 mg/m² antrasiklin dozu alan hastalar incelenmiş ve bolus uygulama ile 24 saatten uzun süren infüzyon karşılaştırıldığında, infüzyon grubunda uzun vadede kardiyotoksisite oranının daha düşük olduğu gözlemlendiği bildirilmiştir (168). Lipshultz ve ark. yaptığı bir çalışmada 102 tane yüksek riskli ALL tanılı hasta değerlendirilmiş ve kardiyak fonksiyonları sekiz yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda sürekli ve bolus infüzyon şeklinde doksorubisin uygulamasında kardiyoproteksiyonda bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Ewer ve ark. 113 hastada doksorubisinin tek doz infüzyon veya ardışık bölünmüş günlük

doz programıyla karşılaştırmışlar ve bölünmüş doz rejiminin kardiyotoksisite insidansını değiştirmedğini bildirmişlerdir (164). Bizim çalışmamızda kardiyotoksisite gelişen 42 hastada en sık 4 saatlik infüzyon, ikinci sıklıkla 6 saatlik infüzyon tercih edilmiştir. Santral venöz katateri olan bir hastada 20 saat, üç hastada 24 saatlik infüzyon şeklinde verilmişti. Hiçbir hastada intravenöz bolus şeklinde ilaç uygulanmadı. Kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında infüzyon süresi için anlamlı istatistik fark bulunmadı.

Antrasiklin ile radyoterapi uygulamasının kardiyotoksisite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Mulrooney ve ark. tarafından yapılan çocukluk çağında kanser tedavisinden 10 sene sonra 1853 hastanın incelendiği bir çalışmada kardiyak bölge radyasyonuna maruz kalan sağ kalanlarda kardiyomiyopatinin maruz kalmayanlara göre daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir (169). Christiansen ve ark. çocukluk çağında ALL ve lenfoma tedavisi görmüş 246 hastayı, tanı tarihinden 21,7 yıl sonra 211 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar, antrasiklin veya mediastinal radyoterapi alan tüm hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarında düşüş gözlemlenirken, antrasiklin veya mediastinal radyoterapi almayan kontrol grubunda bir düşüş saptanmamıştır (170). Çalışmamızda mediastene 36 Gy radyoterapi alan Hodgkin lenfoma tanılı iki hastamızda kardiyotoksisite geliştiği saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde mediastinal RT uygulaması kardiyotoksisite riskini arttırmada istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Kalbi kapsayan radyoterapi uygulanan hastalarda kardiyotoksisite oranının düşük gözlenmesi, hastaların geç dönem kardiyotoksisite değerlendirmesi için yeterli takip süresine henüz ulaşmamış olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda kardiyotoksisite gelişen 42 hastanın aldığı kemoterapik ajanlar incelenmiştir. Antrasiklin grubu gibi en sık kardiyotoksik yan etkisi olduğu bilinen akillayıcı ajanlardan siklofosfamid ve/veya ifosfamid kardiyotoksisite gelişen 42 hastadan %90,5'inin (n:38) kullanılmış fakat toksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen grup karşılaştırıldığında metotreksat, VEGF inhibitörleri, gemsitabin ve mifamurtid kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Metotreksatın kardiyotoksisiteye katkısı konusunda ise veriler sınırlıdır. Yüksek doz metotreksatın nefrotoksik olduğu bilinmekle birlikte, kardiyotoksisite ile doğrudan ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Literatürde bu konu hakkında az sayıda vaka vardır. Bir vaka raporunda toplam antrasiklin dozu 400 mg/m²'nin altında olmasına rağmen, antrasiklinler ile yüksek doz metotreksat alan üç hastada kardiyomiopati geliştiğini rapor edilmiştir (171). Bildirilen başka bir vakada ise osteosarkom tanılı bir hastada metotreksat tedavisine bağlı akut kardiyak toksisite geliştiği, semptomlar düzeldikten bir ay sonra kardiyak arrest sonrası hastanın kaybedildiği bildirilmiş ve metotreksatın pro-aritmik etkiler oluşturabileceği ve ölümcül kardiyak komplikasyonlara yol açabileceğine dikkat çekilmiştir (79). Çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde antrasiklin ile metotreksat kullanan hastalar kullanmayan hastalara göre kardiyotoksisite açısından 2,3 kat riskli bulunmuştur. Lösemi tanılı hastalar, kemoterapi protokollerindeki farklılıklar ve hasta popülasyonunun heterojen yapısı nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak, metotreksatın antrasiklin ile en sık birlikte kullanıldığı hasta grubu lösemili hastalar olduğundan, bu grubun çalışmaya dahil edilmesi durumunda istatistiksel sonuçların farklı olup olmayacağı tartışmaya açıktır. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmalarda lösemi hastalarının da değerlendirilmesi, metotreksatın kardiyotoksisite üzerindeki etkisini daha net ortaya koyabilir.

Çalışmamızda, antrasiklinler ile VEGF inhibitörlerinin birlikte kullanımının kardiyotoksisite açısından 4,4 kat daha anlamlı olduğunu tespit ettik. VEGF inhibitörlerinin kullanımı hipertansiyon, ritim bozukluğu ve akut vasküler olaylar dahil olmak üzere çok çeşitli kardiyovasküler komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir ve daha önce antrasiklin tedavisi görmüş kişilerde riskin daha fazla olduğu bilinmektedir (27). Wong-Siegel ve ark. yaptığı bir çalışmada, 15–39 yaş aralığında kanser tanısı almış 1165 adolesan ve genç erişkin hasta değerlendirilmiştir. Hastalar antrasiklin, VEGF inhibitörü ya da her iki tedaviyi birlikte almışlardır. Tüm hasta gruplarında en sık görülen kardiyovasküler yan etki hipertansiyon olmuştur. Kalp yetmezliği ise yalnızca antrasiklin kullanan hastalarda gözlenmiştir. Ancak hipertansiyonun, uzun vadede kalp yetmezliği gelişme riskini artırabileceği ve bu nedenle VEGF inhibitörlerine bağlı gelişen

hipertansiyonun, dolaylı yoldan kalp yetmezliğine zemin hazırlayabileceğine dikkat çekilmiştir (172). Avustralya ve Yeni Zelanda'dan uzmanların katılımıyla hazırlanan 2022'de yayınlanan Delphi konsensusunda, özellikle VEGF inhibitörleri (bevacizumab, sunitinib, pazopanib) ile tedavi edilen çocuk hastaların yüksek kardiyovasküler risk grubunda olduğu vurgulanmıştır (173). Ancak pediatrik hastalarda VEGF inhibitörlerine bağlı kalp yetmezliği vakaları nadir olarak bildirilmiştir. Ayrıca, çalışmamızda VEGF inhibitörü kullanan hasta sayısının az olması, elde edilen bulguların kesin bir yargıya varmak için yetersiz olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, antrasiklin ve VEGF inhibitörlerinin kombinasyon tedavisinin kardiyak güvenilirliği açısından daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, mifamurtid kullanan hastalarda kardiyotoksisite oranının artışı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Mevcut literatürde, mifamurtid kullanımına bağlı kardiyotoksisite vakalarına dair spesifik raporlar bulunmamaktadır. Çalışmamızda mifamurtid kullanan hastaların tamamının osteosarkom tanılı olduğu ve bu hastaların kümülatif antrasiklin dozunun 200 mg/m²'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu durum, mifamurtidin kardiyotoksisite açısından anlamlı bulunmasının yüksek doz antrasiklin maruziyeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, mifamurtidin kardiyak yan etkilerinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını netleştirmek için, antrasiklin dozlarının kontrol edildiği daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda gemitabin kullanan hastalar kullanmayan hastalara göre kardiyotoksisite açısından 3,5 kat riskli saptanmıştır. Hilmi ve ark. tarafından yapılan farmakovijilans çalışmasında, gemitabin kullanımına bağlı kardiyotoksisite vakaları analiz edilmiş ve miyokard iskemisi, supraventriküler aritmi, perikardiyal hastalıklar ve kalp yetmezliği gibi ciddi advers kardiyak olaylarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gemitabin kaynaklı kardiyotoksisite vakalarının %17'sinde kardiyovasküler ölüm görülmüş olup, özellikle infüzyon sonrası erken dönemde aritmi ve miyokard iskemisi gelişebildiği vurgulanmıştır (174). Wilson ve ark. tarafından yapılan çalışmada, gemitabin ve doksorubisin kombinasyonunun renal medüller karsinom hastalarındaki etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş ve tedaviye bağlı %6,2 oranında kardiyotoksisite

bildirilmiştir (175). Fakat bu konuda yeterli pediatrik çalışmaya ulaşamamıştır. Çalışmamızın hasta sayısının az olması nedeniyle elde edilen sonuçların kesin bir yargıya varmak için yetersiz olabileceği düşünülmüştür.

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite akut, erken başlangıçlı kronik ve geç başlangıçlı kronik olmak üzere üç dönemde ortaya çıkabilmektedir (5). Çalışmamızda yer alan 287 hastanın %12,2'sinde (n:35) akut kardiyotoksisite saptanmıştır. Hastalarda gelişen bulgu/semptomlar çarpıntı, göğüs ağrısı, taşikardi, bradikardi ve hipertansiyon olarak sıralanmaktadır. EKG'de en sık sinüs taşikardisi ile karşılaşılmış olup, sinüs aritmisi, sinüs bradikardisi, QT aralığında uzama ve ST depresyonu saptanan hastalar olmuştur. Akut semptom ve/veya bulgu gelişen 20 hasta EKO ile değerlendirilmiş, altı hastada sistolik disfonksiyon, iki hastada sol ventrikül dilastasyonu geliştiği saptanmıştır. Klinik araştırmalar, antrasiklin alan hastaların %20'sinde ve yüksek doz antrasiklin ile tedavi edilen hastaların %48'inde kardiyotoksisite (kardiyak disfonksiyonu, aritmiler ve nadiren miyokardit) gelişebileceğini göstermektedir (14). Yu ve ark. ALL tanılı 171 pediatrik hastada yaptığı bir çalışmada antrasiklin tedavisi sırasında meydana gelen kardiyak bozuklukları incelenmiş ve hastaların %45,62'inde (n:78) kardiyak bozukluk saptandığı, dört hastanın (%2,34) çarpıntı, göğüs ağrısı ve kalıcı taşikardi ile başvurduğu, hastaların %43,2'sinde (n:74) EKG veya EKO ile doğrulanmış subklinik kardiyak bozukluk saptandığı bildirilmiştir (176).

Kundavaram ve ark. tarafından 28 pediatrik hastada doksorubisin infüzyonunun kardiyak fonksiyon üzerindeki etkileri inceleyen bir çalışmada, başlangıç ve infüzyondan 72 saat sonra yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerde, her iki ventrikülde de sistolik ve diyastolik disfonksiyon geliştiği saptanmıştır. Bu bulgular, doksorubisinin erken dönemde miyokard fonksiyonunu etkileyebileceğini ve kardiyak izlem gerekliliğini vurgulamaktadır (177). Çalışmamızda elde edilen veriler, literatürde bildirilen antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite oranları ve erken kardiyak etkiler ile büyük ölçüde uyumlu olup, antrasiklin tedavisi alan hastaların kardiyak fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızdaki 287 hastanın %4,5'inde (n:13) kronik toksisite gelişmişti. Erken başlangıçlı kardiyotoksisite gelişen beş hasta, geç başlangıçlı kronik toksisite gelişen sekiz hastamız mevcuttu. Erken başlangıçlı kardiyotoksisite gelişen grupta başlangıç EKO'da EF/FS median değerleri $68,8 \pm 5,5 / 38,0 \pm 4,1$ iken, son EKO'da EF/FS median değerleri $50,2 \pm 21,0 / 26,0 \pm 11,2$ olmuştu. Geç başlangıçlı kardiyotoksisite gelişen grupta başlangıç EKO'da EF/FS $71,1 \pm 4,9 / 39,8 \pm 4,4$, son EKO'da EF/FS median değerleri $56,0 \pm 8,2 / 29,4 \pm 6,0$ olduğu saptandı. Cardinale ark. tarafından 2625 yetişkin hastada yapılan bir çalışmada medyan 5,2 yıllık takip süresi boyunca 226 hastada (%9) kardiyotoksisite geliştiği gözlemlenmiştir. Çarpıcı bir şekilde, kardiyotoksisite vakalarının büyük çoğunluğu (%98), takip süresinin ilk yılında ortaya çıkmıştır. Öte yandan, kardiyotoksisite gelişmeyen hastalarda bile LVEF değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Başlangıçtaki 64 ± 4 'lük ortalama LVEF değeri, takip sonunda 61 ± 4 'e gerilemiştir (45). Merck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan 1397 hastanın ekokardiyografisini, 277 tane kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hastalarda EF düşüklüğü en çok antrasiklin ve mediastinal radyoterapi alan grupta görülmüştür (%38). EF'si normal olan hastaların %20,2'sinde GLS bozukluğu saptanırken, EF'si düşük olan hastaların %39,1'inde GLS normal bulunmuştur. Bu veriler, EF ve GLS'nin birlikte değerlendirilmesinin, geç dönemde ortaya çıkabilecek kalp hasarlarını daha iyi gösterebileceğini ortaya koymaktadır (178). Kang ve arkadaşları tarafından yürütülen 258 pediatrik hastayı içeren çalışmada, 199 hastada (%77,1) subklinik kardiyotoksisite, 10 hastada (%8,1) ise doz sınırlayıcı kardiyotoksisite geliştiği bildirilmiştir (179). Çalışmamızda gözlenen kronik kardiyotoksisite oranı, literatürde bildirilen oranlarla genel olarak uyumlu olup, bu durum antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin zaman içinde ilerleyebileceğini ve hastaların uzun vadeli kardiyak fonksiyonlarının düzenli aralıklarla izlenmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastaların antrasiklin tedavisi sonrası yapılan ekokardiyografilerinde kardiyotoksisite gelişen grupta mitral yetmezlik oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu saptanmıştır. Sadece birkaç çalışmada,

radoterapiden bağımsız olarak antrasiklinlerle tedaviyi takiben kapak disfonksiyonu gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (180). Toplamda antrasiklin tedavisi gören 305 pediatrik malignite hastasının dahil olduğu bir çalışmada hastaların %11,6'sında mitral yetmezlik geliştiği, normal popülasyon ile karşılaştırıldığında mitral yetmezlik insidansının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (181).

Hastaların onkolojik tedavi öncesi, sırası ve sonrasında kardiyovasküler sistem incelemeleri fizik muayene, akciğer grafisi, EKG ve EKO ile değerlendirilmiştir. Hiç bir hastaya egzersiz testi, radyonüklid çalışma, kardiyak MRG ve endomiyokardiyal biyopsi yapılmamıştır. Çorapçıoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada EKO ve MUGA karşılaştırılmış, kardiyotoksisite EKO ile %14, MUGA ile %48 bulunmuştur. EKO ile tespit edilen tüm disfonksiyonlar sistolik iken, MUGA çalışmasında hastaların %29'unda diyastolik, %38'inde ise sistolik disfonksiyon saptanmıştır. Çalışma grubu küçük olmasına rağmen, MUGA'nın antrasiklin kaynaklı sistolik ve diyastolik kardiyak disfonksiyonları tespit etmede EKO'ya göre daha hassas olduğu bildirilmiştir (182). Merkezimizde onkolojik tedavi başlamadan önce EKG ve EKO ile değerlendirme, her antrasiklin kürü öncesi EKG ile değerlendirme ve her iki antrasiklin küründe bir EKO yapılmaktadır. Antrasiklin tedavisini tamamlayan hastalar yıllık EKG ve EKO ile takip edilmektedir.

Çalışmamızda akut kardiyotoksisite gelişen 35 hastanın 30'unda Troponin I değeri bakıldı. Bakılan hastaların %70'inde (n:21) normal saptanırken %30'unda (n :9) yüksek saptandı ve bu dokuz hastada antrasiklin infüzyonu kesildikten sonra Troponin I'nın negatifleştiği görüldü. Erken başlangıçlı kardiyotoksisite gelişen beş hastada Troponin I değeri bakılmış ve üç hastada yüksek bulunmuştur. Geç başlangıçlı kronik toksisite gelişen sekiz hastadan beşinde Troponin I değeri bakılmış, bir hastamızda pozitif saptanmıştır. Troponin artışı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüş ile tanımlanan kardiyotoksisteyi ve majör kardiyovasküler olayları öngörebilir (132). Cardinale ve ark. yaptıkları bir çalışmada, antrasiklin tedavisi alan 703 hastayı Troponin seviyelerine göre sınıflandırmışlar ve hastaların %20'sinde, antrasiklin infüzyonundan sonraki 72 saat içinde troponin seviyelerinde artış saptandılar. Ancak, bu hastaların yalnızca %8'inde Troponin seviyeleri bir ay sonra hala yüksek kaldığını, kalıcı troponin yüksekliği, kalp

yetmezliğinin daha şiddetli seyretmesi ve kardiyak olayların daha yüksek insidansı ile ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir (183). Bu veriler, kardiyotoksisite şüphesi olan hastalarda Troponin değeriinin yükselmesinin anlamlı olabileceğini ve özellikle troponin seviyelerindeki sürekli artışın dikkatle takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Merkezimizde, semptom veya bulgu gelişen hastalarda, olası kardiyotoksisiteyi erken dönemde saptamak amacıyla mutlaka Troponin I ölçümü yapılmaktadır.

Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi önlemek amacıyla antioksidanların kullanımı üzerine çeşitli deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Yaris ve ark. doksorubisin tedavisi gören 15 kanser hastası ile 20 sağlıklı bireyin serum karnitin seviyelerini karşılaştırmıştır. Araştırmada, kanser tedavisi alan hastaların serum karnitin düzeylerinin, sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiş ve antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin önlenmesinde karnitinin potansiyel koruyucu rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (184). Khositeth ve ark. bir grup hastaya doksorubisin ile karnitin tedavisi uygulamış ve araştırma sonucunda, kısa süreli karnitin takviyesinin kardiyak fonksiyonlar üzerinde belirgin bir iyileştirici etkisinin olmadığı bildirmişlerdir (185). Bizim çalışmamızda karnitin Hodgkin lenfoma tanılı bir hastada antrasiklin tedavisi sonrasındaki dördüncü ayda, dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği tablosu gelişmesi üzerine antioksidan ajan olarak verilmişti. Hastada kalp transplantasyonu planlanmıştı fakat hasta kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Çalışmamıza dahil edilen hiçbir hastada kardiyotoksisiteyi önlemede deksrazoksan kullanılmamıştır. Schiavetti ve ark. solid tümörlü 15 hastanın, 270-340 mg/m² aralığında kümülatif antrasiklin dozu almasına bağlı olarak kardiyotoksisite gelişimi değeriendirilmiştir. Deksrazoksan alan grupta kalp fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik gözlenmezken, kontrol grubunda 15 hastanın ikisinde (%13,3) fraksiyonel kısalmanın %28'in altına düşüş saptanmış ve bir hastada (%6,6) dilate kardiyomiyopati gelişmiştir (186). ABD'de yürütölen beş farklı klinik araştırmaya katılan 1308 çocukluk çağı kanser hastasında deksrazoksanın uzun vadeli sonuçlarını değeriendiren bir çalışmada hastalar ortalama 18,6 yıl takip edilmiştir. Bulgular, deksrazoksan alan hastalarda relaps, ikinci kanser gelişimi ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarında

anlamalı bir artış olmadığını göstermiştir. Deksrazoksan alan hastalarda kardiyomiyopati oranı %4,4 iken almayanlarda %8,1 saptanmıştır. Özellikle, deksrazoksan alan osteosarkom hastalarında 20 yıl içinde kalp nakli gereksinimi hiç görülmezken, almayan grupta bu oran %1,6 olarak saptanmıştır (187). Hodgkin lenfoma tanılı 478 pediatrik hastanın dahil edildiği bir çalışmada, deksrazoksan alan hastalarda sekonder AML/MDS gelişme oranı %2,55 iken, almayanlarda bu oran %0,85 olarak saptanmıştır. Tüm sekonder maligniteler açısından değerlendirildiğinde, deksrozoksan alan grupta kümülatif insidans %3,43 iken, deksrozoksan almayan grupta %0,85 bulunmuştur. Ayrıca, deksrazoksan alan hastalarda sekonder kanser gelişme riski, almayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (188). Birçok çalışma, deksrazoksanın kardiyoprotektif etkilerine rağmen sekonder malignite riskini artırabileceğini göstermekte ve uzun vadeli takip gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ancak, merkezimizde deksrazoksan kullanımıyla ilgili yeterli klinik deneyime sahip olunmadığından bu ajan tercih edilmemiştir.

Sonuç olarak antrasiklinler, pediatrik malignitelerin, özellikle lenfoma ve solid tümörlerin tedavisinde vazgeçilmez ajanlar arasında yer almaya devam etmektedir. Ancak, bu ilaçların sağladığı terapötik avantaj, beraberinde kardiyotoksisite riskini de getirmektedir. Özellikle kümülatif doz arttıkça kalp üzerindeki olumsuz etkilerin kalıcı hale gelme ihtimali yükselmekte ve tedavi sonrası uzun dönemde dahi kardiyak komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle, antrasiklin tedavisi alan her hasta, yalnızca tedavi sürecinde değil, tedavi sonrasında da düzenli kardiyak takip altında olmalıdır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda, kardiyotoksisite gelişen hastaların ortalama yaşının 96,5 ay olduğu belirlenmiştir.
2. Çalışmamızda, kardiyotoksisite gelişen grupta cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
3. Çalışmamızda, kardiyotoksisite gelişimi açısından solid tümör ve lenfoma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, malign kemik tümörleri özelinde değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmıştır.
4. Çalışmamızda, hastaların %12,1'inde akut kardiyotoksisite, %1,7'sinde erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite ve %2,7'sinde geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite geliştiği tespit edilmiştir.
5. Çalışmamızda, kardiyotoksisite gelişen hastalarda ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.
6. Çalışmamızda, mitral kapak yetmezliği oranının kardiyotoksisite gelişen grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır.
7. Çalışmamızda infüzyon süresiyle ilişkili anlamlı fark bulunmazken kür sayısı arttıkça kardiyotoksisitenin arttığı belirlendi.
8. Doksorubisin kümülatif dozunun $\geq 400 \text{ mg/m}^2$ 'nin üzerinde olmasının kardiyotoksisite gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu belirlenmiştir.
9. Çalışmamızda, antrasiklin ile metotreksat kullanan hastalarda kardiyotoksisite riskinin 2,3 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.

10. Çalışmamızda, antrasiklin ile VEGF inhibitörü, mifamurtid ve gempitabin kullanımının kardiyotoksisite gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

11. Çalışmamızdaki hiçbir hastada deksrazoksan kullanılmamıştır.

12. Bir hastamız dilate kardiyomyopati ve kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.



7. KAYNAKÇA

1. McGowan J V, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 Feb 9;31(1):63–75.
2. Scully RE, Lipshultz SE. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2007 Jun 19;7(2):122–8. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12012-007-0006-4>
3. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapy. *Pediatric Drugs.* 2005;7(3):187–202.
4. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabrò R. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Children with Cancer. *Pediatric Drugs.* 2005;7(2):67–76.
5. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1998 Jan;27(1):53–68.
6. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004 Jun;56(2):185–229.
7. Bayles CE, Hale DE, Konieczny A, Anderson VD, Richardson CR, Brown K V., et al. Upcycling the anthracyclines: New mechanisms of action, toxicology, and pharmacology. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2023 Jan; 459:116362.
8. Hortobágyi GN. Anthrazykline in der Krebstherapie. *Drugs.* 1997;54(Supplement 4):1–7.
9. Black DJ, Livingston RB. Antineoplastic Drugs in 1990. *Drugs.* 1990 May;39(5):652–73.
10. Johnson-Arbor K, Dubey R. Doxorubicin. 2024.
11. Sritharan S, Sivalingam N. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life Sci.* 2021 Aug; 278:119527.

12. Blaney SM, Adamson PC, Perelman P, Helman LJ, Keck M, Baltimore P, et al. *Pediatric Oncology*. 8th ed. [Internet]. 2021 [cited 2025 May 5]. Available from: <https://lccn.loc.gov/2020016689>
13. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Sep 12;12(9):547–58.
14. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768–801.
15. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3): e123–36.
16. Cersosimo RJ, Hong WK. Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity, and adverse effects of an adriamycin analogue. *Journal of Clinical Oncology*. 1986 Mar;4(3):425–39.
17. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *The Breast*. 2012 Apr;21(2):142–9.
18. Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group Results. *Annals of Oncology*. 2006 Jan;17(1):85–92.
19. Balendiran GK. Fibrates in the Chemical Action of Daunorubicin. *Curr Cancer Drug Targets* [Internet]. 2009 Apr 30 [cited 2024 Sep 23];9(3):366. Available from: [/pmc/articles/PMC6205813/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1925813/)
20. Wiernik PH, Dutcher JP. Clinical importance of anthracyclines in the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1992;6 Suppl 1:67–9.
21. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the

- Pediatric Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology*. 1997 Apr;15(4):1544–52.
22. Fields SM, Koeller JM. Idarubicin: A Second-Generation Anthracycline. *DICP*. 1991 May 30;25(5):505–17.
 23. Hollingshead LM, Faulds D. Idarubicin. *Drugs*. 1991 Oct;42(4):690–719.
 24. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Nov 18;5(6):791–809.
 25. Mitoxantrone. 2012.
 26. SHENKENBERG TD. Mitoxantrone: A New Anticancer Drug with Significant Clinical Activity. *Ann Intern Med*. 1986 Jul 1;105(1):67.
 27. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 16];43(41):4229–361. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017568/>
 28. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. In 2020. p. 181–92.
 29. Vejpongsa P, Yeh ETH. Topoisomerase 2 β : A Promising Molecular Target for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jan 3;95(1):45–52.
 30. Champoux JJ. DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism. *Annu Rev Biochem*. 2001 Jun;70(1):369–413.
 31. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep;64(9):938–45.
 32. Johnson M, Keyes D. Anthracycline Toxicity. 2024.
 33. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity. *Circ Heart Fail*. 2019 Mar;12(3).

34. Mele D, Tocchetti CG, Pagliaro P, Madonna R, Novo G, Pepe A, et al. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016 May;17: e3–11.
35. Štěrbá M, Popelová O, Vávrová A, Jirkovský E, Kovaříková P, Geršl V, et al. Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline Cardiotoxicity and Pharmacological Cardioprotection. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Mar 10;18(8):899–929.
36. Deweese JE, Osheroff MA, Osheroff N. DNA topology and topoisomerases. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2009 Jan 22;37(1):2–10.
37. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012 Nov 28;18(11):1639–42.
38. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, Kuster GM, Helmes M, Eppenberger HM, et al. Anthracyclines Induce Calpain-dependent Titin Proteolysis and Necrosis in Cardiomyocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 Feb;279(9):8290–9.
39. Chen B, Zhong L, Roush SF, Pentassuglia L, Peng X, Samaras S, et al. Disruption of a GATA4/Ankrd1 Signaling Axis in Cardiomyocytes Leads to Sarcomere Disarray: Implications for Anthracycline Cardiomyopathy. *PLoS One*. 2012 Apr 20;7(4): e35743.
40. C. Pereira G, M. Silva A, V. Diogo C, S. Carvalho F, Monteiro P, J. Oliveira P. Drug-induced Cardiac Mitochondrial Toxicity and Protection: From Doxorubicin to Carvedilol. *Curr Pharm Des*. 2011 Jul 1;17(20):2113–29.
41. Kim Y, Ma AG, Kitta K, Fitch SN, Ikeda T, Ihara Y, et al. Anthracycline-Induced Suppression of GATA-4 Transcription Factor: Implication in the Regulation of Cardiac Myocyte Apoptosis. *Mol Pharmacol*. 2003 Feb 1;63(2):368–77.
42. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol*. 1998 Aug;25(4 Suppl 10):72–85.
43. Sawicki KT, Sala V, Prever L, Hirsch E, Ardehali H, Ghigo A. Preventing and Treating Anthracycline Cardiotoxicity: New Insights. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021 Jan 6; 61:309–32.

44. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev*. 2021 Sep 14;26(5):1159–73.
45. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981–8.
46. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Mar 21 [cited 2024 Sep 23];324(12):808–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1997853/>
47. Davis LE, Brown CE. Peripartum heart failure in a patient treated previously with doxorubicin. *Obstetrics and gynecology*. 1988 Mar;71(3 Pt 2):506–8.
48. Dobbs NA, Twelves CJ, Gillies H, James CA, Harper PG, Rubens RD. Gender affects doxorubicin pharmacokinetics in patients with normal liver biochemistry. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995;36(6):473–6.
49. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female Sex and Higher Drug Dose as Risk Factors for Late Cardiotoxic Effects of Doxorubicin Therapy for Childhood Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jun 29;332(26):1738–44.
50. Tanner JM, Whitehouse RH. Revised standards for triceps and subscapular skinfolds in British children. *Arch Dis Child*. 1975 Feb 1;50(2):142–5.
51. Wade JR, Kelman AW, Kerr DJ, Robert J, Whiting B. Variability in the pharmacokinetics of epirubicin: a population analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 1992 Sep [cited 2024 Sep 23];29(5):391–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1551178/>
52. Van Asperen J, Van Tellingen O, Tijssen F, Schinkel AH, Beijnen JH. Increased accumulation of doxorubicin and doxorubicinol in cardiac tissue of mice lacking *mdr1a* P-glycoprotein. *Br J Cancer* [Internet]. 1999 [cited 2024 Sep 23];79(1):108–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10408701/>

53. Tolba KA, Deliargyris EN. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *Cancer Invest*. 1999 Jan 11;17(6):408–22.
54. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, Kantarjian HM, Andreeff M, Kornblau SM, et al. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Journal of Clinical Oncology*. 1995 Nov;13(11):2827–34.
55. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med*. 1978 Nov;65(5):823–32.
56. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* [Internet]. 1979 [cited 2024 Sep 24];91(5):710–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/496103/>
57. Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep*. 1979 May;63(5):827–34.
58. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: An update on mechanisms, monitoring and prevention. Vol. 104, *Heart*. BMJ Publishing Group; 2018. p. 971–7.
59. Qiu S, Zhou T, Qiu B, Zhang Y, Zhou Y, Yu H, et al. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 29;8.
60. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2024 Sep 24];119(19):3555–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23861158/>
61. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-Related Cardiomyopathy After Childhood Cancer: Role of Polymorphisms in Carbonyl Reductase Genes—A Report From the Children’s Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 1;30(13):1415–21.
62. Attinà G, Mastrangelo S, De Rosa G, Riccardi R. Anthracycline-related cardiotoxicity: risk factors and therapeutic options in childhood cancers Nadia

Puma • Antonio Ruggiero • Vita Ridola • Palma Maurizi • Ilaria Lazzareschi • Giorgio Attinà • Stefano Mastrangelo • Gabriella De Rosa • Riccardo Riccardi [Internet]. Vol. 3. 2008. Available from: www.signavitae.com

63. Kakadekar AP, Sandor GGS, Fryer C, Chan KW, Rogers PC, Pritchard S, et al. Differences in dose scheduling as a factor in the etiology of anthracycline-induced cardiotoxicity in Ewing sarcoma patients. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Jan;28(1):22–6.
64. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Agents. *Drug Saf*. 2000;22(4):263–302.
65. Didagelos M, Boutis A, Diamantopoulos N, Sotiriadou M, Fotiou C. Bleomycin cardiotoxicity during chemotherapy for an ovarian germ cell tumor. *Hippokratia*. 2013 Apr;17(2):187–8.
66. Madeddu C, Deidda M, Piras A, Cadeddu C, Demurtas L, Puzzoni M, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016 May;17:e12–8.
67. Corder MP, Flannery EP. Possible Radiation Pericarditis Precipitated by Actinomycin D. *Oncology*. 1974;30(1):81–4.
68. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail*. 2002 Jun 19;4(3):235–42.
69. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Nov 29;6(11):638–47.
70. Ayash LJ, Wright JE, Tretyakov O, Gonin R, Elias A, Wheeler C, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics: correlation with cardiac toxicity and tumor response. *Journal of Clinical Oncology*. 1992 Jun;10(6):995–1000.
71. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Scholz M, Göller V, Clausen M, et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *Journal of Clinical Oncology*. 1994 May;12(5):998–1004.

72. Hu Y, Sun B, Zhao B, Mei D, Gu Q, Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. *Medicine*. 2018 Dec;97(52): e13807.
73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016 Dec;69(12):1167.
74. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2004 Apr;30(2):181–91.
75. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini P, Luporini G. Cardiac Toxicity of 5-Fluorouracil: A Study on 1083 Patients. *Tumori Journal*. 1982 Dec 1;68(6):505–10.
76. Willemze R, Zwaan FE, Colpin G, Keuning JJ. High Dose Cytosine Arabinoside in the Management of Refractory Acute Leukaemia. *Scand J Haematol*. 1982 Aug 24;29(2):141–6.
77. Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, Malluh A, Gaddy D. The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Med Pediatr Oncol*. 1981 Jan 20;9(3):257–64.
78. Shah S, Haeger-Overstreet K, Flynn B. Methotrexate-induced acute cardiotoxicity requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: a case report. *J Med Case Rep*. 2022 Nov 29;16(1):447.
79. Perez-Verdia A, Angulo F, Hardwicke FL, Nugent KM. Acute Cardiac Toxicity Associated with High-Dose Intravenous Methotrexate Therapy: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2005 Sep 16;25(9):1271–6.
80. Al-Taher AY, Morsy MA, Rifaai RA, Zenhom NM, Abdel-Gaber SA. Paeonol Attenuates Methotrexate-Induced Cardiac Toxicity in Rats by Inhibiting Oxidative Stress and Suppressing TLR4-Induced NF- κ B Inflammatory Pathway. *Mediators Inflamm*. 2020 Feb 10; 2020:1–10.
81. Cargill RI, Boyter AC, Lipworth BJ. Reversible myocardial ischaemia following vincristine containing chemotherapy. *Respir Med*. 1994 Oct;88(9):709–10.

82. Bergeron A, Raffy O, Vannetzel JM. Myocardial ischemia and infarction associated with vinorelbine. *Journal of Clinical Oncology*. 1995 Feb;13(2):531–2.
83. Schwarzer S, Eber B, Greinix H, Lind P. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J*. 1991 Jun;12(6):748–50.
84. Airey CL, Dodwell DJ, Joffe JK, Jones WG. Etoposide-related myocardial infarction. *Clin Oncol*. 1995 Jan;7(2):135.
85. Frankel SR. All-trans Retinoic Acid for Acute Promyelocytic Leukemia: Results of the New York Study. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 15;120(4):278.
86. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Apr 22;9(4):325–38.
87. Perez EA. Cardiac Toxicity of ErbB2-Targeted Therapies: What Do We Know? *Clin Breast Cancer*. 2008 Mar;8: S114–20.
88. Kuramochi Y, Guo X, Sawyer DB. Neuregulin activates erbB2-dependent src/FAK signaling and cytoskeletal remodeling in isolated adult rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 Aug;41(2):228–35.
89. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Sep 11;69(5):363–85.
90. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, Abe J ichi, Liao Z, Banchs J, et al. Modern Radiotherapy and Risk of Cardiotoxicity. *Chemotherapy*. 2020;65(3–4):65–76.
91. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms. *Front Oncol*. 2015 Feb 18;5.
92. Podlesnikar T, Berlot B, Dolenc J, Goričar K, Marinko T. Radiotherapy-Induced Cardiotoxicity: The Role of Multimodality Cardiovascular Imaging. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 28;9.
93. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*. 1993 Oct 27;270(16):1949–55.

94. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Mar 10;35(8):893–911.
95. Hancock SL. Factors Affecting Late Mortality From Heart Disease After Treatment of Hodgkin's Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1993 Oct 27;270(16):1949.
96. Robert Stewart J, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease: An update. *Prog Cardiovasc Dis*. 1984 Nov;27(3):173–94.
97. COHN KE, STEWART JR, FAJARDO LF, HANCOCK EW. HEART DISEASE FOLLOWING RADIATION. *Medicine*. 1967 May;46(3):281–98.
98. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-Associated Pericardial Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Sep 27;21(9):97.
99. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921–64.
100. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart*. 2018 May;104(9):725–31.
101. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug;42(4):743–9.
102. Zhuang X feng, Yang Y min, Sun X lu, Liao Z kai, Huang J. Late onset radiation-induced constrictive pericarditis and cardiomyopathy after radiotherapy. *Medicine*. 2017 Feb;96(5): e5932.
103. Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E, Wrona A, Kaleta AM, Lewicka-Potocka Z, Raczak G, et al. Cardiovascular complications after radiotherapy. *Cardiol J*. 2020 Dec 31;27(6):836–47.
104. Tadic M, Cuspidi C, Hering D, Venneri L, Grozdic-Milojevic I. Radiotherapy-induced right ventricular remodelling: The missing piece of the puzzle. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017 Feb;110(2):116–23.

105. Plowman PN. Radiotherapy considerations in patients with Hodgkin's disease who receive mediastinal radiotherapy and anthracycline-containing chemotherapy. *Clin Oncol*. 1998 Jan;10(6):384–91.
106. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of Radiation-Associated valvular disease. *Am J Cardiol*. 2003 Jul;92(2):226–30.
107. Hull MC. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated With Radiation Therapy. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2831.
108. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and Oncology*. 2011 Aug;100(2):167–75.
109. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G, et al. Anthracycline Cardiotoxicity In Childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jan 9;25(4):261–81.
110. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*. 1992 May;89(5 Pt 1):942–9.
111. Meinardi MT, Graaf WTA van der, Veldhuisen DJ van, Gietema JA, Vries EGE de, Sleijfer DTh. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999 Aug;25(4):237–47.
112. Galderisi M, Marra F, Esposito R, Lomoriello VS, Pardo M, de Divitiis O. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007 Jan 25;5:4.
113. Berliner D, Beutel G, Bauersachs J. Echocardiography and biomarkers for the diagnosis of cardiotoxicity. *Herz*. 2020 Nov 20;45(7):637–44.
114. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber

- Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2005 [cited 2024 Oct 16];18(12):1440–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376782/>
115. Flachskampf FA, Blankstein R, Grayburn PA, Kramer CM, Kwong RYK, Marwick TH, et al. Global Longitudinal Shortening. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug;12(8):1566–7.
 116. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The Utility of Cardiac Biomarkers, Tissue Velocity and Strain Imaging, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Predicting Early Left Ventricular Dysfunction in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor II–Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Trastuzumab Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May;57(22):2263–70.
 117. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep;5(5):596–603.
 118. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 3;15(3):986.
 119. Laufer-Perl M, Arnold JH, Mor L, Amrami N, Derakhshesh M, Moshkovits Y, et al. The association of reduced global longitudinal strain with cancer therapy-related cardiac dysfunction among patients receiving cancer therapy. *Clinical Research in Cardiology*. 2020 Feb 18;109(2):255–62.
 120. Araujo-Gutierrez R, Chitturi KR, Xu J, Wang Y, Kinder E, Senapati A, et al. Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardio-Oncology*. 2021 Dec 31;7(1):4.
 121. Odak M, Kayani WT. MUGA Scan. 2024.
 122. Avelar E, Strickland CR, Rosito G. Role of Imaging in Cardio-Oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 Jun 4;19(6):46.

123. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014 Sep;27(9):911–39.
124. Carrió I, Estorch M, Berná L, López-Pousa J, Tabernero J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *J Nucl Med*. 1995 Nov;36(11):2044–9.
125. Laursen AH, Ripa RS, Hasbak P, Kjær A, Elming MB, Køber L, et al. 123I-MIBG for detection of subacute doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020 Jun;27(3):931–9.
126. Birtle AJ. Anthracyclines and Cardiotoxicity. *Clin Oncol*. 2000 Jun;12(3):146–52.
127. Walker CM, Saldaña DA, Gladish GW, Dicks DL, Kicska G, Mitsumori LM, et al. Cardiac Complications of Oncologic Therapy. *RadioGraphics*. 2013 Oct;33(6):1801–15.
128. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2002 Jun 7;86(11):1697–700.
129. Groch MW, DePuey EG, Belzberg AC, Erwin WD, Kamran M, Barnett CA, et al. Planar imaging versus gated blood-pool SPECT for the assessment of ventricular performance: a multicenter study. *J Nucl Med*. 2001 Dec;42(12):1773–9.
130. Jones RL, Miles DW. Use of endomyocardial biopsy to assess anthracycline-induced cardiotoxicity. *Lancet Oncol*. 2005 Feb;6(2):67.
131. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep*. 1978 Jun;62(6):865–72.
132. Stevens PL, Lenihan DJ. Cardiotoxicity due to Chemotherapy: the Role of Biomarkers. *Curr Cardiol Rep*. 2015 Jul 31;17(7):49.

133. Tikanoja T, Riikonen P, Perkkiö M, Helenius T. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-ANP) in the cardiac follow-up in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1998 Aug;31(2):73–8.
134. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J.* 1998 Aug;136(2):362–3.
135. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley MA. N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *JAMA.* 2007 Jan 10;297(2):169.
136. Yamashita J, Ogawa M, Shirakusa T. Plasma endothelin-1 As a marker for doxorubicin cardiotoxicity. *Int J Cancer.* 1995 Sep 4;62(5):542–7.
137. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011 Jun 15;2016(9).
138. Bassareo PP, Monte I, Romano C, Deidda M, Piras A, Cugusi L, et al. Cardiotoxicity from anthracycline and cardioprotection in paediatric cancer patients. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2016 May;17: e55–63.
139. Hale JP, Lewis IJ. Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention. *Arch Dis Child.* 1994 Nov 1;71(5):457–62.
140. Franco Y, Vaidya T, Ait-Oudhia S. Anticancer and cardio-protective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy.* 2018 Sep;Volume 10:131–41.
141. Stark C, Taimen P, Savunen T, Koskenvuo J. Pegylated and liposomal doxorubicin is associated with high mortality and causes limited cardiotoxicity in mice. *BMC Res Notes.* 2018 Dec 21;11(1):148.
142. Sieswerda E, Kremer LCM, Caron HN, van Dalen EC. The use of liposomal anthracycline analogues for childhood malignancies: A systematic review. *Eur J Cancer.* 2011 Sep;47(13):2000–8.

143. van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005006.
144. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, et al. Doxorubicin Administration by Continuous Infusion Is Not Cardioprotective: The Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 Mar 15;20(6):1677–82.
145. Wu B Bin, Leung KT, Poon ENY. Mitochondrial-Targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 9;23(3):1912.
146. Yu X, Ruan Y, Huang X, Dou L, Lan M, Cui J, et al. Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb;523(1):140–6.
147. Herman EH, Mhatre RM, Chadwick DP. Modification of some of the toxic effects of daunomycin (NSC-82,151) by pretreatment with the antineoplastic agent ICRF 159 (NSC-129,943). *Toxicol Appl Pharmacol*. 1974 Mar;27(3):517–26.
148. Langer S. Dexrazoxane for the treatment of chemotherapy-related side effects. *Cancer Manag Res*. 2014 Sep;357.
149. Filomena D, Versacci P, Cimino S, Mattiucci C, Maestrini V, Cantisani D, et al. Echocardiographic long-term follow-up of adult survivors of pediatric cancer treated with Dexrazoxane-Anthracyclines association. *Int J Cardiol*. 2020 Jan;299:271–5.
150. Chow EJ, Aggarwal S, Doody DR, Aplenc R, Armenian SH, Baker KS, et al. Dexrazoxane and Long-Term Heart Function in Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Apr 20;41(12):2248–57.
151. de Baat EC, van Dalen EC, Mulder RL, Hudson MM, Ehrhardt MJ, Engels FK, et al. Primary cardioprotection with dexrazoxane in patients with childhood cancer who are expected to receive anthracyclines: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Dec;6(12):885–94.

152. Thougard A V., Langer SW, Hainau B, Grauslund M, Juhl BR, Jensen PB, et al. A murine experimental anthracycline extravasation model: Pathology and study of the involvement of topoisomerase II alpha and iron in the mechanism of tissue damage. *Toxicology*. 2010 Feb;269(1):67–72.
153. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2006 Apr;17(4):614–22.
154. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May;71(20):2281–90.
155. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, El-Hawary EE. Protective Effect of Carvedilol on Adriamycin-Induced Left Ventricular Dysfunction in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Card Fail*. 2012 Aug;18(8):607–13.
156. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of Statin Therapy on the Risk for Incident Heart Failure in Patients With Breast Cancer Receiving Anthracycline Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec;60(23):2384–90.
157. Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing Cancer, Saving the Heart: A Challenge That Cardioncology Should Not Miss. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Jun 23;18(6):51.
158. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2474–81.
159. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel-group,

- randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010 Nov 25;85(11):894–6.
160. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul 26;66(4):309–25.
 161. Curren V, Dham N, Spurney C. Diagnosis, Prevention, Treatment and Surveillance of Anthracycline-Induced Cardiovascular Toxicity in Pediatric Cancer Survivors. *Hearts*. 2021 Jan 15;2(1):45–60.
 162. Kouwenberg TW, van Dalen EC, Feijen EAM, Netea SA, Bolier M, Slieker MG, et al. Acute and early-onset cardiotoxicity in children and adolescents with cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2023 Sep 14;23(1):866.
 163. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, Merlet P, Shamsaldin A, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*. 2004 Jul 25;91(1):37–44.
 164. Ewer MS, Jaffe N, Ried H, Zietz HA, Benjamin RS. Doxorubicin cardiotoxicity in children: Comparison of a consecutive divided daily dose administration schedule with single dose (rapid) infusion administration. *Med Pediatr Oncol*. 1998 Dec;31(6):512–5.
 165. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009 Dec 8;339(dec08 1): b4606–b4606.
 166. Rivas-Ruiz R, Ureña-Wong K, Castelán-Martínez OD, Betanzos-Cabrera Y, Lazo-Cárdenas C, Ramírez-Portillo C, et al. Predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity in a retrospective cohort of children surviving cancer. *Gac Med Mex*. 2023 Mar 31;156(3).
 167. Bini I, Asaftei SD, Riggi C, Tirtei E, Manicone R, Biasin E, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with paediatric bone sarcoma and soft tissue sarcoma. *Cardiol Young*. 2017 Nov 7;27(9):1815–22.

168. Gupta M, Steinherz PG, Cheung N, Steinherz L. Late cardiotoxicity after bolus versus infusion anthracycline therapy for childhood cancers. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Jun 7;40(6):343–7.
169. Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, Ness KK, Ehrhardt MJ, Joshi VM, et al. Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy. *Ann Intern Med*. 2016 Jan 19;164(2):93–101.
170. Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kannelopoulos A, Hamre H, Ruud E, et al. Right ventricular function in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul;17(7):735–41.
171. Watts RG. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400 mg/m²: Evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am J Hematol*. 1991 Mar 11;36(3):217–8.
172. Wong-Siegel JR, Hayashi RJ, Foraker R, Mitchell JD. Cardiovascular toxicities after anthracycline and VEGF-targeted therapies in adolescent and young adult cancer survivors. *Cardio-Oncology*. 2023 Dec 1;9(1).
173. Toro C, Felmingham B, Jessop S, Celermajer DS, Kotecha RS, Govender D, et al. Cardio-Oncology Recommendations for Pediatric Oncology Patients: An Australian and New Zealand Delphi Consensus. Vol. 1, JACC: Advances. Elsevier B.V.; 2022.
174. Hilmi M, Ederhy S, Waintraub X, Funck-Brentano C, Cohen A, Vozy A, et al. Cardiotoxicity associated with gemcitabine: Literature review and a pharmacovigilance study. *Pharmaceuticals*. 2020 Oct 1;13(10):1–20.
175. Wilson NR, Wiele AJ, Surasi DS, Rao P, Sircar K, Tamboli P, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus doxorubicin in patients with renal medullary carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 Dec;19(6): e401–8.
176. Yu H, Qiu Y, Yu H, Wang Z, Xu J, Peng Y, et al. Anthracycline Induced Cardiac Disorders in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Centre, Retrospective, Observational Study. *Front Pharmacol*. 2021; 12:598708.

177. Kundavaram R, Kumar A, Konnepati S, Yadav YS, Chaudhary NK, Malik S, et al. Acute Ventricular Dysfunction After Doxorubicin-Based Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cureus*. 2024 Dec;16(12): e75720.
178. Merckx R, Leerink JM, Feijen E (Lieke) AM, de Baat EC, Bellersen L, Bresters D, et al. Extensive Cardiac Function Analyses Using Contemporary Echocardiography in Childhood Cancer Survivors. *JACC CardioOncol*. 2023 Aug;5(4):472–85.
179. Kang M, Kim KI, Song Y cheon, Shin WG, Oh JM. Cardioprotective effect of early dexrazoxane use in anthracycline treated pediatric patients. *Journal of Chemotherapy*. 2012 Oct 12;24(5):292–6.
180. Liu X, Zhu Y, Lin X, Fang L, Yan X. Mitral regurgitation after anthracycline-based chemotherapy in an adult patient with breast cancer. *Medicine*. 2017 Dec;96(49):e9004.
181. Allen J, Thomson JD, Lewis IJ, Gibbs JL. Mitral regurgitation after anthracycline treatment for childhood malignancy. *Heart*. 2001 Apr;85(4):430–2.
182. Çorapçıoğlu F, Sarper N, Berk F, Sahin T, Zengin E, Demir H. Evaluation of anthracycline-induced early left ventricular dysfunction in children with cancer: A Comparative Study with Echocardiography and Multigated Radionuclide Angiography. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Jan 9;23(1):71–80.
183. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2749–54.
184. Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002 Jun;21(2):165–70.
185. Khositseth A, Jirasakpisarn S, Pakakasama S, Choubtuym L, Wattanasirichaigoon D. Carnitine levels and cardiac functions in children with solid malignancies receiving doxorubicin therapy. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2011 Jan 16;32(01):38–42.

186. Schiavetti A, Castello MA, Versacci P, Varrasso G, Padula A, Ventriglia F, et al. Use of ICRF-187 for Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Children: Preliminary Results. *Pediatr Hematol Oncol*. 1997 Jan 9;14(3):213–22.
187. Chow EJ, Aplenc R, Vrooman LM, Doody DR, Huang Y V., Aggarwal S, et al. Late health outcomes after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2022 Feb 15;128(4):788–96.
188. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, et al. Dexrazoxane-Associated Risk for Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome and Other Secondary Malignancies in Pediatric Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Feb 10;25(5):493–500.

8. EKLER

8.1. EK.1 ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ				
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Doç.Dr. Deniz Kızmazoğlu				
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ			
AKADEMİK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Inciraltı-İZMİR			
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
E-POSTA	0 232 412 22 43			
	goack@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	9200-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lenfoma ve Solid Tümör Tanılı Pediatrik Onkoloji Hastalarında Antrasikline Bağlı Akut ve Kronik Kardiyotoksisitenin Retrospektif Değerlendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Deniz Kızmazoğlu Çocuk Onkoloji B.D.		
	TEZ SAHİBİNİ ADI SOYADI	Esra KARATAŞ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

	Karar No:2024/33-22	Tarih:09.10.2024			
KARAR BİLGİLERİ	Doç.Dr. Deniz Kızmaoğlu'nun sorumlusu olduğu "Lenfoma ve Solid Tümör Tanılı Pediatrik Onkoloji Hastalarında Antrasikline Bağlı Akut ve Kronik Kardiyotoksitenin Retrospektif Değerlendirilmesi" isimli bilimsel araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
	ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
	ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Şükran Köse (Başkan Yardımcısı)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydm	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Özgür Er	Endodonti A.D.	Diş Hekimliği Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	

8.2 EK.2. OLGU VERİ KAYIT FORMU

- Hasta numarası:
- Cinsiyet
 - ☐ Erkek
 - ☐ Kadın
- Doğum tarihi:
- Başvuru tarihi:
- Tanı tarihi:
- Tanı yaşı (ay):
- Semptomdan tanıya süre (hafta):
- Özgeçmiş
 - Doğumsal ve /veya edinsel kalp hastalığı varlığı
 - ☐ Var (varsa açıklama)
 - ☐ Yok
- Soygeçmiş
 - Ailede kalp yetmezliği, erken AMİ, koroner kalp hastalığı varlığı
 - ☐ 1 var (varsa açıklama)
 - ☐ 2 yok
- Onkolojik tanı:
- Onkolojik hastalığın evresi:
- Primer tümör yeri:
- Primer tümör alanları mediasten tutulumu:
 - ☐ 1 üst
 - ☐ 2 ön
 - ☐ 3 orta
 - ☐ 4 arka
 - ☐ 5 yok

- Metastaz alanları:
- Kardiyo toksisite ile ilişkili metastaz alanları (akciğer, plevra):

☐ Var: Akciğer

Plevra: plevrayı etkilemesi/ plevra invazyonu / plevra metastazı/
plevral efüzyon

Perikard: perikard etkilenmesi / perikard invazyonu / perikard efüzyonu
Mediastinal LAP

☐ Yok

- Akciğer/plevra metastazına hangi görüntüleme yöntemi ile tanı konuldu

☐ Direkt grafi

☐ Bilgisayarlı Tomografi

☐ Manyetik rezonans görüntüleme

- Kalp (perikard, miyokard, endokard) tutulumu varlığı

☐ Var (Açıklama)

☐ Yok

- Uygulanan kemoterapi rejimi ve içerdiği kemoterapötik ajanlar:

- Uygulanan antrasiklin tedavisi:

- Her bir kürde uygulanan antrasiklin günlük dozu ve infüzyon süresi:

- Toplam kür sayısı:

- Kümülatif antrasiklin dozu:

- Mediastinal radyoterapi

☐ Var

☐ Yok

- Mediastinal RT uygulanma zamanı:
- Mediastinal RT dozu (Gy):
- Torasik cerrahi / Mediastinal alanı içeren cerrahi tedavi
 - ☐ Var (uygulandıysa mediastinal alanı içeren cerrahinin tipi)
 - ☐ Yok

- Perikard efüzyonu incelemesi
- Plevra efüzyonu incelemesi

KARDİOVASKÜLER SİSTEM İNCELEMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

- Kardiyovasküler sisteme ait fizik inceleme bulguları
 - Kan basıncı
 - ☐ Normotansif
 - ☐ Hipotansif
 - ☐ Hipertansif
 - ☐ Bilinmiyor

Periferik nabız

- ☐ Eşit
 - ☐ Eşit değil
 - ☐ Bilinmiyor

S1, S2, kalp sesleri, ritmi ve ek seslerin varlığı:

- Akciğer grafisi:

☐ Normal

☐ Patolojik

☐ Bilinmiyor

- Elektrokardiyografi (EKG)

☐ Hızı

☐ Ritmi 1. Sinüs. 2.sinüs ritmi değil 3. bilinmiyor

☐ EKG

☐ EKO

- Son eko tarihi:

- Ekokardiyografi (EKO) (Patolojik/Son)

☐ İstirahat sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

☐ Fraksiyonel kısalma

☐ Kapak yetmezliği gelişmiş mi:

☐ Varsa diğer eko bulguları:

- Kardiyotoksisite gelişti mi?

☐ Evet: Akut/ Erken başlangıçlı kronik/ Geç başlangıçlı kronik

☐ Hayır

- Ekokardiyografi ile kardiyak tutulum/etkilenme gösterilmiş ise ileri radyolojik görüntüleme

☐ Var (Toraks BT/MR) açıklama:

☐ Yok

- Kardiyak belirteç bakıldı ise:
- Kardiyak etkilenme zamanı (tarih):
- Kullandığı ilaç:
 - ☐ Var: Açıklaması
 - ☐ Yok
- Event (olay)
 - ☐ Var (relaps, refrakterlik, ölüm)
 - ☐ Yok
- Event time (tarih):
- EFS time (tanıdan olaya dek geçen süre ay olarak):
- Son izlem tarihi:
- Son durum:
 - ☐ Öldü
 - ☐ Yaşıyor hastalıksız
 - ☐ Yaşıyor hastalıklı
 - ☐ Kayıp
 - ☐ Başka merkeze gitti
- OS izlem süresi (tanıdan son izlem tarihine dek geçen süre ay olarak):
- Ölüm nedeni:
 - ☐ Hastalık progresyonu
 - ☐ Febril nötropeni / sepsis
 - ☐ Diğer nedenler

8.3. EK 3. BENZERLİK DEĞERLENDİRME RAPORU

LENFOMA VE SOLİD TÜMÖR TANILI PEDIATRİK ONKOLOJİ
HASTALARINDA ANTRASİKLİNE BAĞLI AKUT VE KRONİK
KARDİYOTOKSİSİTENİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**7**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ