

156410

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**AKUT ANTRASİKLİN TOKSİSİTESİNİN 24
SAATLİK HOLTER EKG MONİTORİZASYON ve
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİ İLE
İNCELENMESİ**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr.Fatih Dilek



İstanbul-2004

ÖNSÖZ

Çocukluk çağı lösemilerinde son yıllarda elde edilen başarılı sonuçlar, kemoterapinin geç etkilerini gündeme getirmiştir. Akut lösemi tedavisinin vazgeçilmez ilaçlarından olan antrasiklinlerin kardiyotoksisiteyi konusunda uzun zamandır çalışmalar sürdürülmektedir. Kronik antrasiklin toksisitesinin etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen bu konuda büyük bir bilgi birikimi mevcuttur. Akut antrasiklin toksisitesi ise nisbeten daha az araştırılmış ve önemi yeni yeni kavranan bir konudur. Çalışmamızda özellikle çocukluk yaş gurubunda yeterince incelenmemiş olan bu konuyu, 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu ve kalp hızı değişkenliği analizi ile inceledik.

Başta sayın hocam Prof.Dr. Ülker Öneş olmak üzere pediatri uzmanlık eğitimimi aldığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim görevlilerine, hekimlik mesleğini seçme aşamasından itibaren bana destek olan ve kılavuzluk eden sayın hocam Prof.Dr.Ömer Devecioğlu'na, Pediyatrik Kardiyoloji Bilim Dalı başkanı Prof.Dr.Türkan Ertuğrul'a, tezimin teknik altyapısını oluşturan KHD ve Holter analizlerinde bana büyük katkıları olan başta Prof.Dr.Nevres Koylan olmak üzere tüm İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Holter laboratuvarı çalışanlarına, tezimin istatistiklerini yapan Dr.Hayriye Ertem Vehid'e teşekkür ederim.

Tezimin planlanmasında büyük katkıları olan, KHD ve Holter analizlerini yorumlayan Uzm.Dr.Ahmet Kaya Bilge'ye ve iki yılı aşkın süredir tezimin her aşamasında büyük sabır ve özveri ile bana destek olan tez danışmanım Prof.Dr.Aygün Dindar'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih Dilek

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
ANP	: Atrial natriüretik peptid
AV	: Atrioventriküler
BNP	: Beyin natriüretik peptid
EKG	: Elektrokardiyografi
HF	: Yüksek frekans alanı
KHD	: Kalp hızı değişkenliği analizi
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
LF	: Düşük frekans alanı
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NN	: İki QRS segmenti arasındaki mesafe (ortalama siklus uzunluğu)
NN ₅₀	: Her iki NN intervali arasında 50 milisaniyeden fazla değişim gösterenlerin sayısı
SDANN	: Her 5 dakikalık siklus sürelerinin ortalamalarının standart sapması
SDNN	: Tüm ortalama siklus uzunluklarının standart sapması
SDNN-i	: Her 5 dakikalık sürenin NN intervallerinin standart sapmalarının Ortalaması
SVE	: Supraventriküler erken vuru
PNN ₅₀	: NN ₅₀ sayısının toplam NN intervali sayısına oranı
r-MSSD	: NN intervali etrafındaki değişimlerin kareleri toplamının karekökü
VE	: Ventriküler erken vuru

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL ve METOD	42
BULGULAR	45
TARTIŞMA	64
ÖZET	74
KAYNAKLAR	76
EKLER	82

GİRİŞ

Antrasiklin gurubu kemoterapötikler, çocukluk çağında sık görülen hematolojik malignitelerde ve solid tümörlerde etkilidir. Küratif kemoterapi protokollerinde doz-cevap ilişkisi açık olarak gösterilmiştir. Fakat uzun yıllardır bilinen antrasiklin kardiyotoksisitesi, bu etkili ilaçların kullanımını sınırlamakta ve kür sağlanmış hastaların kardiyak fonksiyonlarını tehdit etmektedir. Antrasiklin kardiyomiyopatisi hastaların yaşam kalitesini etkilemekte, hatta fatal olabilmektedir.

Çocuklar antrasiklin kardiyomiyopatisine erişkinlere nazaran, beklenen yaşam süresinin daha uzun olması ve miyokardiyal büyümenin etkilenmesi nedeniyle daha duyarlıdır. Kronik antrasiklin toksisitesinin önlenmesine yönelik çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Son yıllarda bu konudaki en büyük gelişme uzun yıllardır savunulan oksijen radikal hipotezine ek olarak metabolit birikim hipotezi ve bileşik hipotezin ortaya atılmasıdır. Bu hipotezlere göre akut antrasiklin toksisitesi kronik antrasiklin toksisitesinin başlangıcı ve hazırlayıcısıdır.

Ne yazık ki akut antrasiklin toksisitesi, kronik antrasiklin toksisitesi gibi iyi araştırılmış bir konu değildir. Özellikle pediatrik yaş gurubunda akut antrasiklin kardiyotoksisitesi konusunda yapılmış çalışmaların sayısı çok azdır. Klinikte akut antrasiklin toksisitesinin en sık karşılaşılan formu kardiyak aritmilerdir. Kardiyolojide aritmiler konusunda en ayrıntılı inceleme olanağını sağlayan yöntem ise 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonudur.

Son çalışmalarda kronik antrasiklin toksisitesinin erken tanısında kalp hızı değişkenliği analizinin duyarlı bir yöntem olduğu iddia edilmektedir. Kronik antrasiklin toksisitesinin hangi mekanizma ile otonomik tonusta değişikliklere neden olduğu tam olarak açıklanamamakla birlikte, antrasiklin gurubu ilaçların miyositlerde doğrudan zarar verdiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Akut Lenfoblastik Lösemi nedeniyle antrasiklin tedavisi almakta olan hastalarda 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu ve kalp hızı değişkenliği analizini kullanarak akut antrasiklin toksisitesini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

- ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİ**
- AKUT LÖSEMİLER**
- ANTRASİKLİNLER**
- ANTRASİKLİN TOKSİSİTESİ**
- KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİ**
- ÇOCUKLUK ÇAĞINDA DİSRİTMİLER**

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİ

Gelişmiş ülkelerde neoplastik hastalıklar ölüm nedeni olarak 1-4 yaş gurubunda üçüncü, 5-14 yaş gurubunda ise ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde neoplastik hastalıklar çocuk ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almamakla birlikte, bu durum neoplastik hastalıklardan ölümün az olduğu anlamına gelmez. Korunulması olası hastalıkların tam olarak önlenememiş olması nedeniyle mortalite ve morbidite istatistiklerinde neoplastik hastalıklar daha gerilerde yer almaktadır.

A.B.D istatistiklerine göre neoplastik hastalık sıklığı 1-5 yaş arası beyaz çocuklarda 124,5/milyon/yıl, zenci çocuklarda 97,8/milyon/yıl dır. Ülkemizde bu hastalıkların sıklıkları kesin olarak bilinmemektedir.

Son 20 yıl içinde çocukluk çağı neoplastik hastalıklarının prognozunu olumlu etkileyen önemli aşamalar kaydedilmiştir. Bu aşamalar daha etkili kemoterapi protokollerinin geliştirilmesi, onkoloji gurupları tarafından hastaların daha yakın izlenmesi ve değerlendirilmesi, hekimlerin bu konuda bilinçlenmesi ve daha erken tanı konularak hastaların ilgili merkezlere refere edilmeleri sonucudur (1).

AKUT LÖSEMİLER

Akut lösemi, normal lenfoid veya miyeloid seri ana hücrelerinin hematopoezin spesifik bir evresinde duraklaması ve klonal ekspansiyonu ile oluşan malign bir hastalıktır. Akut lösemilerin iki tipini oluşturan akut lenfoblastik lösemi(ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) farklı biyolojik ve prognostik özelliklerine göre alt guruplara ayrılırlar(2). Çocuk yaş gurubunda kronik lösemi oldukça nadirdir

.Epidemiyoloji

Akut lösemi, çocukluk çağında en sık görülen neoplastik hastalıktır ve bu dönemdeki neoplazilerin %40'ını oluşturur. Batı ülkelerinde, çocuklarda akut lösemi sıklığı

3.45:100.000 olarak bildirilmektedir (1). İnsidans 2-5 yaş arasında zirve yapmaktadır (3). Gelişmiş ülkelerde akut lösemilerin %83'ünü ALL, %17'sini AML oluşturmaktadır(2) . A.B.D verilerine göre akut lösemi beyaz ırkta zencilere göre, erkek çocuklarda kızlara göre daha siktir (1,4).

Etyoloji

Akut lösemnin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, iyonizan radyasyon, kimyasal maddeler (ör.,benzen), ilaçlar (ör.,kemoterapötikler), genetik özellikler (ailede benzer olgu), kromozomal anomaliler (Down sendromu, Bloom sendromu, Fankoni anemisi...), enfeksiyonlar (HIV, EBV, Retrovirüsler) ve immün yetersizlikler lösemi riskini arttırmaktadır (1,2,3).

Risk faktörleri

ALL'de tanı anındaki birçok klinik ve laboratuvar parametre hastalardaki remisyon süresinin tahmin edilmesinde prognostik değere sahiptir (Tablo-1). Bu prognostik parametrelere göre hastalar değişik risk gruplarına ayrılırlar ve tedavileri buna göre düzenlenir. Hastalığın özellikle moleküler genetik temellerinin daha iyi anlaşılmasıyla bazı risk faktörlerinin daha kesin tanımlanması, yeni risk faktörlerinin belirlenmesi mümkün olmuş yada önceleri risk faktörü olarak değerlendirilen parametreler prognostik önemlerini yitirmiştir(5).

Başlangıç lokosit sayısı yapılan tüm çalışmalarda önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır(1,2,3,4,5,6). Genel olarak prognoz lokosit sayısı ile ters orantılıdır. 50.000/ml'den yüksek lökosit sayıları belirgin olarak kötü prognozla ilişkilidir.

Tanı yaşının da prognostik önemi vardır. Çocuk çalışmalarında başlangıç yaşının 12 ay altında olmasının en kötü prognoz kriteri olduğu belirtilmektedir. Bu yaş gurubundaki ALL'nin kendine has biyolojik özellikleri bu hastaların tedaviye karşı göreceli direncini açıklayabilir (5). 10 yaş üzerinde de yaş büyüdükçe remisyon oranları düşer ve remisyon süreleri kısalır (2,5,6).

Sitogenetik analiz önemli porognostik bilgiler verebilir. Kromozom sayısı ile prognoz ilişkisi çok açık olarak gösterilmiştir (1,3,4,5,6). Hiperdiploidili hastalar (>50 kromozom veya DNA indeksi>1,16) iyi prognoza sahiptir. B hücre prekürsörlü

lösemilerde 4 ve 10. kromozom trizomileri iyi prognoz ile ilişkilidir. Hipoploidi ve psödodiploidi daha az belirgin olarak iyi prognozla ilişkilidir. Kromozom sayı anomalileri kadar yapısal anomaliler de prognoz ile ilişkilidir. Şimdiye kadar indüksiyon tedavisinin başarısızlığı ile ilişkili bulunan taranslokasyonlar: t(8:14), t(9:22), t(1:19), t(4:11)'dir (5,6).

<i>ALL'de Prognozla İlişkili Faktörler</i>
Başlangıç lokosit sayısı
Tanı yaşı
Cinsiyet
Sitogenetik
İmmunfenotip
FAB morfolojisi
Mediastinal kitle
Organomegali ve Lenfadenopati
Hemoglobin düzeyi
İrk
Trombosit sayısı
Serum İmmunglobulinleri
Tedaviye cevap

Tablo-1: ALL'de prognostik faktörler

Berg S.,Steuber C., Poplack D. Clinical Manifestations of Acute lymphoblastic Leukemia.Hoffman: Hematology:Basic Principles and Practice,3rd ed. Churchill Livingstone, Inc.2000

İmmünfenotip prognoz ile ilişkili bir diğer özelliktir. Matür B veya T hücre immünfenotipli ALL hastaları B-hücre prekürsörlü ALL hastalarından belirgin olarak daha kötü prognoza sahiptir (5,6). Calla(+) ALL iyi prognoza, Kappa ve Lambda antikoru pozitif L₃ morfolojili matür B hücreli ALL kötü prognoza sahiptir(1,2).

İrk ve cinsiyet prognozu etkileyen diğer faktörlerdir. Kız hastalar daha iyi prognoza sahiptir. Bu ilişki muhtemelen testis relapsı riski ve T- hücreli ALL'nin erkeklerde daha sık olması sonucudur. Afrika kökenli Amerikalılar, Latin kökenlilerden daha düşük remisyon oranları ve daha sık kemikiliği relapsı gösterirler. Bu hastalardaki daha kötü

prognoz başlangıçtaki daha yüksek lökosit sayıları, mediastinal kitle ve L2 morfolojisinin daha sık olması ile açıklanmaktadır(5,6).

Tümör yükü kabaca hepatosplenomegali ve lenfadenopatinin derecesi ile indirekt olarak değerlendirilebilir. Hepatomegali, splenomegali ve mediastinal kitle'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Gerçi multivariate analiz yöntemi ile her üç klinik bulgunun da başlangıç lokosit sayısı ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alman BFM çalışma gurubu, başlangıç lokosit sayısı ve hepatosplenomegalinin derecesini baz alarak "risk faktörü" indeksi hesaplamakta ve çocukluk çağı ALL'sinde farklı tedavi gurupları oluşturmaktadır (2,5,6).

Tablo-1'de de görüldüğü gibi hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı ve serum immunglobulin düzeylerinin de prognostik değeri vardır. Özellikle düşük Ig-M değerlerinin kötü sürvi ile ilişkisi mevcuttur (5,6). Muhtemelen, en önemli prognostik göstergelerden biri başlangıç tedavisine cevaptır. İndüksiyon tedavisinin başlangıç bölümünden sonra tam remisyon sağlanamayan hastalarda remisyon süresi ve sürvi belirgin derecede düşüktür (2,5,6).

Daha önce de belirtildiği gibi günümüzde çocukluk çağı ALL'sinde tedavi stratejisi, prognostik faktörleri kullanarak farklı risk gurubundaki hastaları saptamak ve tedaviyi bu faktörlerin sürviye etkisini azaltacak şekilde planlamaktır. Birçok merkezde yüksek risk gurubundaki hastalar daha yoğun kemoterapiler almaktayken, riski daha az olan hastalar efektif olan minimal tedaviyi almakta böylece tedaviye bağlı yan etkiler azaltılmaya çalışılmaktadır (5,6).

Tedavi

1947 yılında Farber tarafından ilk tam remisyon elde edilene kadar ALL'de tam sonrası medyan sürvi 2 aydı. 1950'ler boyunca 6-merkaptopürin, metotreksat ve kortikosteroidlerin önce hayvan deneylerinde, daha sonra insanlarda lösemi tedavisinde etkinlikleri gösterildi. 1960 ve 70'li yıllar boyunca antrasiklinler, asparaginaz ve epipodofilotoksinler (VP-16, VM-26) klinik kullanıma girdi. Önceleri monoterapi olarak başlanan tedaviler kısa süre sonra yerini remisyon oranları daha iyi olan kombinasyon tedavilerine bıraktı (5,6).

	Tam remisyon oranı (%)
<i>Tek ilaç tedavileri</i>	
Prednizon	57
Vinkristin	55
6-Merkaptopürin	27
Metotreksat	21
Siklofamid	18
<i>Kombinasyon tedavileri</i>	
Prednizon + vinkristin	85
Prednizon + 6-merkaptopürin	81
Metotreksat + 6-merkaptopürin	45
Vinkristin + prednizon + metotreksat + 6-merkaptopürin	94

Tablo-2: ALL kemoterapisinin tarihsel gelişimi

Berg S.,Steuber C., Poplack D. Clinical Manifestations of Acute lymphoblastic Leukemia.Hoffman: Hematology:Basic Principles and Practice,3rd ed. Churchill Livingstone,Inc.2000

Günümüz ALL tedavisinde kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır(1,3,4,5,6). Bu tedavi; remisyon indüksiyonu, intensifikasyon ve konsolidasyon, MSS profilaksisi ve idamedir (6).

Remisyon indüksiyonunda amaç, mümkün olduğunca fazla lösemi hücrelerini yok etmek ve hastada normal klinik ve hematolojik durumu sağlamaktır(4). Tedavinin temelini glukokortikoid, vinkristin ve L-asparaginaz oluşturur, birçok tedavi protokolünde, özellikle riskli hastalara 4. ilaç olarak antrasiklinler eklenir(4,6). Bu dönemde hızlı bir sitoredüksiyon sağlanması dirençli lösemi klonlarının oluşmasını önler ve hastaya daha uzun relapssız sürvi sağlar. ALL hastalarında remisyon tedavinin 4. haftasında, hastaya uygulanan kemik iliği aspirasyonunda, normoselüler kemik iliğinde %5'ten daha az blast bulunması ve tam kan sayımının normal olması olarak

tanımlanır(6). Kombinasyon tedavisi ile remisyon elde edilme ihtimali %98 olarak verilmektedir (4). Tedavinin 4. haftasında remisyon sağlanamazsa daha sonra remisyon elde edilse bile bu hastaların sürvileri kısadır (4).

Son 10-15 yılda tedavide daha iyi sonuçların elde edilmesinin önemli nedenlerinden biri BFM çalışma gurubunun çalışmaları sonucu ortaya çıkan yoğun post-remisyon tedavileridir (6). İntensifikasyon ve konsolidasyon olarak tanımlanan tedavinin ikinci fazında amaç: siklofosfamid, sitarabin ve tiyoguanin kullanarak, daha sonra ciddi toksisite ve komplikasyonlara yol açabilecek olan submikroskopik ALL rezidülerini daha da azaltmaktır (4,6)

Preseptomatik merkezi sinir sistem profilaksisi ALL tedavisinin en önemli basamaklarından biridir. Etkin MSS profilaksi tedavi programları sonucunda MSS relaps oranları %50'lerden %3-6'lara gerilemiştir (4). MSS profilaksisinde, intratekal metotreksat + kranyal ışınlama (2400 cGy), intratekal 3'lü terapi (metotreksat+hidrokortizon+ARA-C) ve intratekal+yüksek doz i.v metotreksat tedavisi gibi çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Kranyal ışınlamanın büyümeyi geciktirme etkisi, zeka geriliği ve nadiren beyin tümörüne yol açma gibi yan etkileri, intratekal tedavinin ise lökoensefalopati ve zeka geriliği gibi olası yan etkileri vardır (4). En etkin ve en az toksik tedavi yöntemi konusunda değişik merkezlerin farklı görüşleri mevcuttur, optimal tedavi konusu henüz tartışmalıdır (4,5,6).

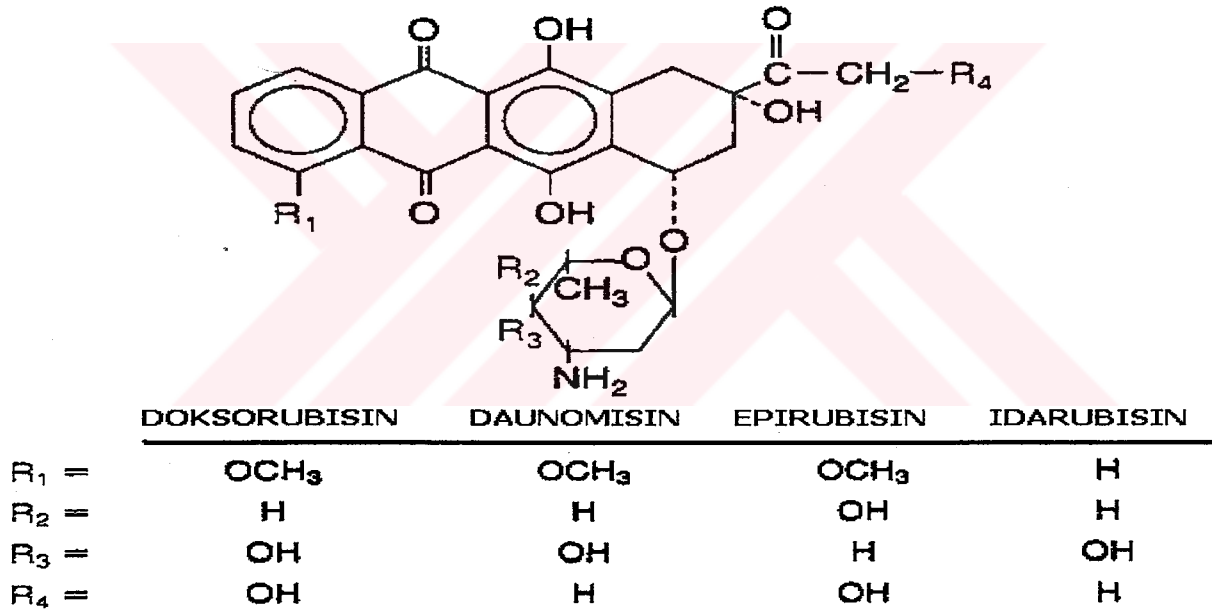
Remisyondaki hastanın tedavi süresi, daha çok deneyimlerle ortaya çıkmıştır. Remisyon sonrasında, tedavi 6 aydan daha kısa sürede kesilirse hızla relaps gelişir (4). İdame tedavilerinde genel olarak oral olarak kullanabilen 6-merkaptopürin ve haftalık metotreksat tedavileri uygulanır. Kemoterapinin minimal süresi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, remisyon sonrası 3 yıldan daha uzun süren tedavilerde daha iyi hastalıksız sürvi elde edilemediğinden, tedaviye 2-3 yıl devam edilmektedir(4). Tedavi sonrası relaps riski ilk yıl içinde en yüksektir, tedavinin kesilmesinden 4 yıl sonradan itibaren relaps gelişmez (4).

Bugünkü tedavi rejimleri ile çocukluk çağı ALL hastalığında %95 ilk kür sonrası tam remisyon, %65 5 yıllık tam remisyon ve %85 tam şifa oranları elde edilebilmektedir (1,5).

ANTRASİKLİNLER

Antitümör antibiyotikler gurubundan olan antrasiklinler, 1960’larda kullanılmaya başlanmıştır. Karsinomlar, sarkomlar ve hematolojik malignitelere etkili olması nedeniyle sık kullanılan kanser ilaçlarındandır. Geniş anti-tümör etkisi, diğer kemoterapötiklerle etkileşmemesi, doz ve uygulamadaki esneklikleri nedeniyle bir çok tedavi protokolünde yer almaktadırlar. Bugün için kullanılan antrasiklinler; doksorubisin, daunomisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantron’dur (2,7).

Antrasiklinlerin kimyasal yapıları benzerdir. Bütün antrasiklinler, şeker gurubuna bağlı bir tetrasiklin halkası taşırlar (Şekil-1). Halkalara bağlı kinon ve hidrokinon gurupları, antrasiklinlerin elektron alan ve elektron veren ajanlarla etkileşimini sağlar.



Şekil-1

Nelson M., Frishman W., Seiter K., Keefe D., Dutcher J. Cardiovascular considerations with Anthracycline use in patients with cancer. Heart Disease 2001;3: 157-168.

Daunomisin

1962 yılında *Streptomyces coeruleorubidus*’tan izole edilmiştir. Nükleik asit sentezini inhibe eder. DNA üzerine olan etki hızlı ve güçlüdür. Sadece i.v infüzyonla uygulanır, ekstrevasyonu ağır doku nekrozuna neden olur. Uygulama sonrası ilacın plazma düzeyi hızla düşer, bu hızlı doku tutulumu ve konsantrasyonunun sonucudur. İlacın yarı ömrü 18,5 saat olup uygulamanın 1. saatinden sonra plazmada baskın olan ilacın aktif

bir metaboliti olan daunorubisinol'dur. Daunorubisinolün yarı ömrü ise 26,7 saattir. Daunomisinin yıkılması 4-demetilasyon ve sülfat veya glukuronid konjugasyonu ile sağlanır. İlacın %25'i idrardan aktif form olarak, %40'ı ise biliyer sekresyonla atılır. Renal yada hepatik yetersizlik durumlarında ilacın doz modifikasyonu gerekir. Daunomisinin kan-beyin bariyerini geçtiğine dair kanıt yoktur. Kullanımını sınırlayan en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir, bunun yanında kemik iliği depresyonu, alopesi ve mukozit diğer yan etkileridir. Daunomisin lösemilerde kullanımı için 1995 şubat ayında FDA'dan onay almıştır (2,7,8).

Doksorubisin

Streptomyces peucetius'tan izole edilmiştir. Gerek sitotoksik anti-kanser etkinliği gerekse yan etkileri DNA'da nükleotidlerin arasına girmesi ve hücre membranlarına bağlanma etkisinin sonucudur. Nükleotidlerin arasına girmesi replikasyonu ve polimerazları inhibe eder. Sadece i.v infüzyonla uygulanır, ekatravazasyonu ağır doku nekrozuna neden olur. Farmakokinetik çalışmalar i.v uygulama sonrası multifazik bir dağılımı olduğunu göstermiştir. Dağılım sonrası yarı ömrü 5 dakikadır, bu doksorubisinin çok hızlı doku tutulumu olduğunu gösterir. Fakat dokudaki eliminasyonu yavaş olduğundan terminal yarı ömrü 20-48 saattir. Kararlı durum dağılım hacminin 20-30 lt/kg olması ilacın dokularda yoğun olarak tutulduğunun bir diğer kanıtıdır. İlacın metabolizması primer olarak karaciğerdedir. Uygulama sonrası 5 gün içinde ilacın %40'ı safra yoluyla atılır. Doksorubisin de daunomisin gibi kan-beyin bariyerini geçemez. İlacın etkin ve aynı zamanda kardiyotoksisiteden sorumlu olduğu düşünülen metaboliti doksorubinol'ün yarı ömrü doksorubisin'le aynıdır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda iki yaşından büyük çocuklarda ilacın klirensinin erişkinlerden yüksek, iki yaşın altındakilerde ise belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. İlacın kardiyotoksiste dışındaki yan etkileri; alopesi, bulantı, kusma, mukozit ve nadiren hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Doksorubisinin kanserlerde kullanımı 1974 yılında FDA onayı almıştır (7,9).

İdarubisin

Daunorubisinin semisentetik bir derivesidir. Grubun diğer üyelerine nazaran daha lipofilik olduğundan hem i.v hem oral olarak uygulanabilir. İdarubisin grubun ilk iki üyesi ile karşılaştırıldığında daha güçlü in vitro anti-kanser etkinlik ve daha az kardiyotoksisite göstermiştir. İlacın yarı ömrü 22 saat, aktif metaboliti olan idarubinol'un ise 45 saattir. İdarubisin primer olarak karaciğerde yıkılır ve safra ile atılır. Çocuk hastalarda i.v uygulama sonrası ilacın B.O.S konsantrasyonu ölçülebilir düzeylerde bulunmuş olup bu durumun klinik önemi bilinmemektedir. İlacın kardiyotoksitesi grubun ilk 2 üyesi karşılaştırıldığında daha az olup diğer yan etki profili ve sıklıkları aynıdır. İdarubisinin erişkin hastalarda AML tedavisinde kullanımı 1990 yılında FDA onayı almıştır (7,10,13).

Epirubisin

Antrasiklin kardiyotoksitesini azaltmak amacıyla geliştirilmiş bir doksorubisin epimeridir. İnsan ve hayvan çalışmalarında in vitro anti-tümör etkinlik açısından doxorubisinden farkı olmadığı ancak daha az kardiyotoksik olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizması diğer antrasiklinlerle aynıdır. Epirubisin sadece i.v olarak uygulanır, ekstrevasyonu lokal doku nekrozuna yol açar. İlacın plazma konsantrasyonu trifazik bir dağılım gösterir; alfa, beta ve gamma olarak adlandırılan bu fazlarda ilacın yarı ömrü sırasıyla; 3 dakika, 2,5 saat ve 33 saattir. Epirubisin primer olarak karaciğerde metabolize edilir ve safra ile atılır. Doza bağımlı kemik iliği toksitesi, kardiyotoksite, sekonder lösemi, ateş, letarji ve alopesi gibi yan etkileri mevcuttur. Kemik iliği toksitesi ve hepatik yetersizlik durumlarında doz modifikasyonu gerekir. Epirubisinin meme kanserinde kullanımı 1999 yılında FDA onayı almıştır (11,13).

Mitoksantron

Yapısal olarak antrasiklin olmamasına rağmen moleküler benzerliği dolayısıyla bu grupta ele alınır. Antrakınon derivativesi olarak geliştirilmiştir ve antrasenodion olarak sınıflandırılır. Primer olarak Akut non-lenfoblastik lösemide kullanılır. Etki mekanizması diğer antrasiklinlere benzer. Mitoksantron sadece i.v olarak uygulanır,

ekstravazasyonu lokal doku nekrozuna yol açar. İlacın plazma konsatrasyonu epirubisin gibi trifazik bir dağılım gösterir; alfa, beta ve gamma olarak adlandırılan bu fazlarda ilacın yarı ömrü sırasıyla; 6-12 dakika, 1,1-3,1 saat ve 23-215 saattir. Dokularda dağılımı çok yüksektir, kararlı durum dağılım hacmi:1000 lt/m² 'dir. Mitoksantron idrar ve dışkıda değişmeden veya inaktif metabolitleri ile atılır. Çocukluk yaş gurubunda ilacın farmakokinetiği tam olarak bilinmemektedir. Lökopeni, kardiyotoksisite, bulantı, kusma, ateş, öksürük, baş ağrısı ve konvülzyon yan etkilerinden bazılarıdır. Mitoksantronun, erişkinlerde akut non-lenfositik lösemilerin başlangıç tedavisinde kullanımı 1987 yılında FDA tarafından onaylanmıştır(7,12,13).

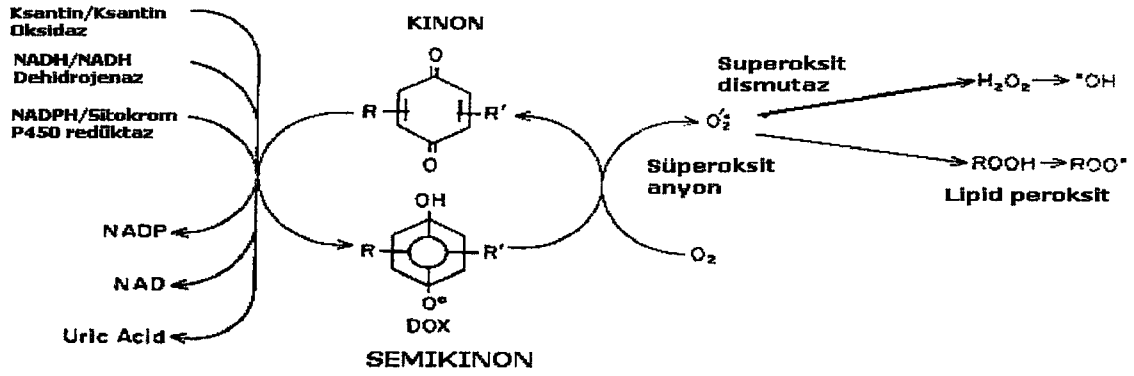
Antrasiklinlerin etki mekanizması

Antrasiklinlerin anti-kanser etkinliği için iki mekanizma ortaya konmuştur; topoizomerez-2 inhibisyonu ve serbest radikal oluşumu ile hücre hasarı(2,7).

DNA'e bağlanma ve topoizomerez-2 inhibisyonu: Topoizomerez-2 DNA replikasyonu sırasında oluşan geçici kırıkları onarmak ve DNA'nın 3 boyutlu yapısını korumakla görevli olan nükleer enzimdir. Antrasiklinler DNA'ya bağlanarak, enzimin fonksiyonunu inhibe etmekte ve DNA'nın üç boyutlu yapısını bozarak kırıklara yolaçmaktadır(2,7).

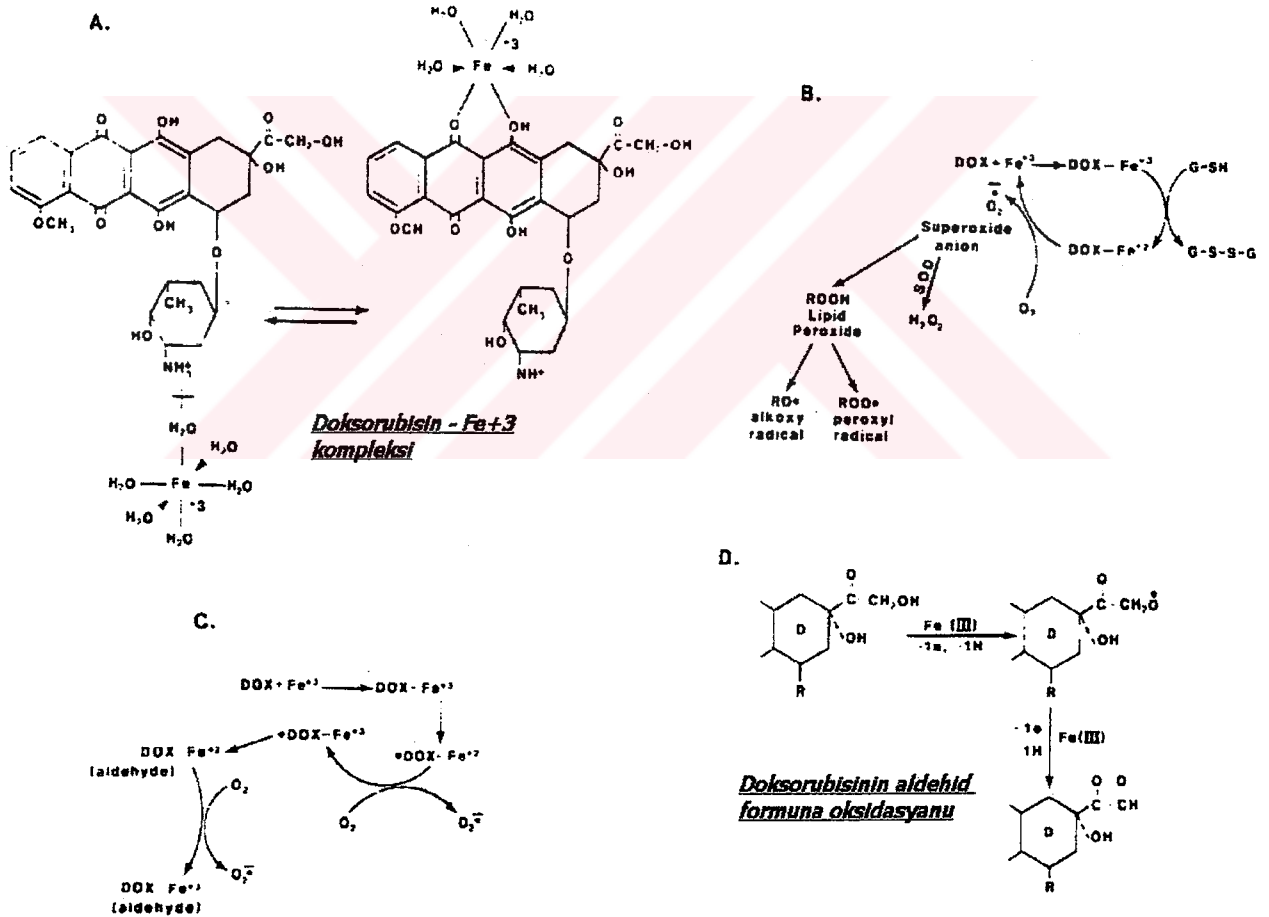
Serbest radikal oluşumu: Antrasiklinler, enzimatik ve non-enzimatik olarak adlandırılan iki farklı yolla serbest radikaller oluşturmaktadır(2,7).

1-Enzimatik yol: Enzimatik yol, antrasiklinin kinon şeklinin semikinon şekline indirgenmesi ve sonrasında da redoks siklüsü ile serbest radikal oluşmasıdır (Şekil-2).



Şekil-2

Nelson M., Frishman W., Seiter K., Keefe D., Dutcher J. Cardiovascular considerations with Anthracycline use in patients with cancer. Heart Disease 2001;3: 157-168.



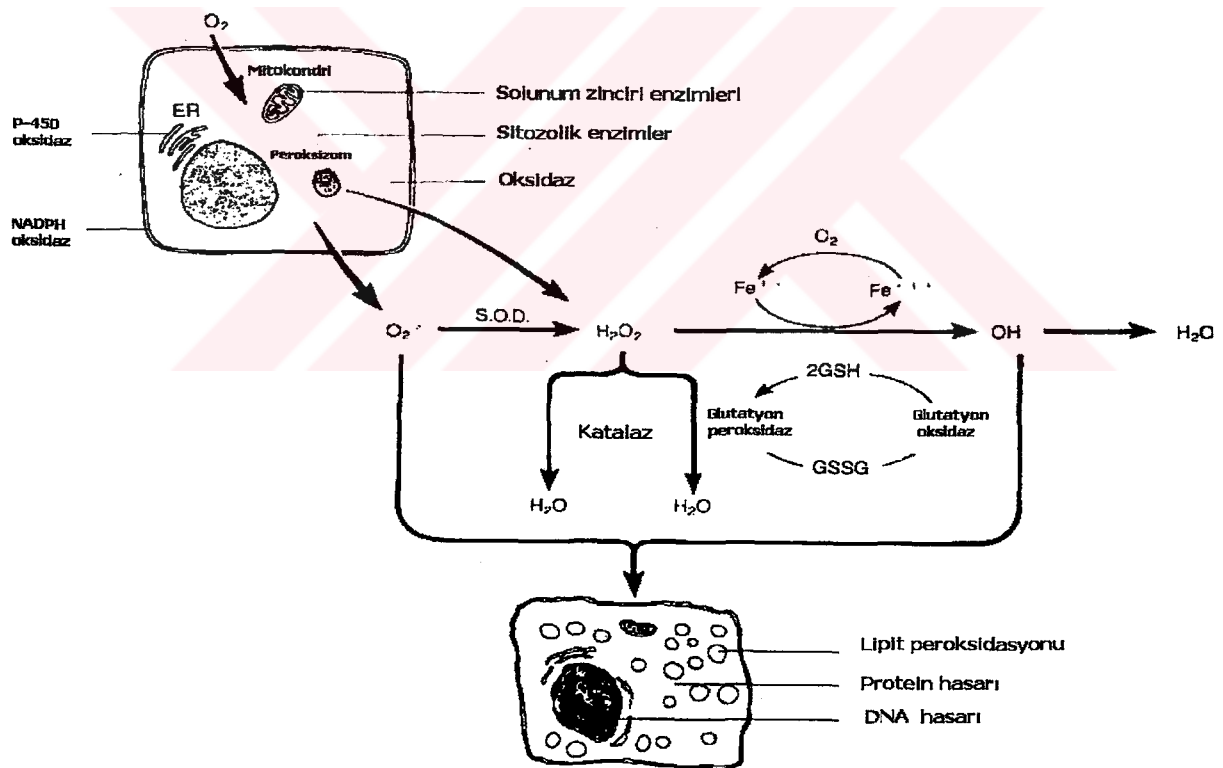
- (A) Doksorubisin-ferrik demir kompleksi
- (B,C) Doksorubisin-ferrik demir kompleksinin süperoksit anyonu ve peroksitlerle redoks siklüsüne girmesi.
- (D) C-14 pozisyonundaki alkol grubunun aldehite oksidasyonu.

Şekil-3

Nelson M., Frishman W., Seiter K., Keefe D., Dutcher J. Cardiovascular considerations with Anthracycline use in patients with cancer. Heart Disease 2001;3: 157-168.

2-non-enzimatik yol: Uzun süre enzimatik yolun serbest radikal oluşumunda tek mekanizma olduğu düşünülürken, son zamanlarda antrasiklin-ferrik iyon kompleksinin intramoleküler redüksiyon ve redoks siklusu oluşturabildiği gösterilmiştir (şekil-3) (2,7,14).

Antrasiklinler, enzimatik ve non-enzimatik olarak adlandırılan iki farklı yolla da serbest radikaller oluşturmakta ve süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi oldukça reaktif metabolitler; DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, protein hasarı ile anti-kanser etkinlik göstermektedir (Şekil-4). Serbest radikal oluşumunun bu ilaç gurubunun anti-kanser etkinliği ile birlikte yan etkilerinin, özellikle de kardiyotoksitesinin temelini oluşturduğu iddia edilmektedir (7).



Şekil-4

Nelson M., Frishman W., Seiter K., Keefe D., Dutcher J. Cardiovascular considerations with Anthracycline use in patients with cancer. Heart Disease 2001;3: 157-168.

ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİ

Antrasiklinler 1960'lı yılların başından itibaren yaygın olarak kullanılmasına rağmen antrasiklin toksisitesine bağlı kardiyomiyopati ilk olarak şubat-1973 yılında tıp literatürüne girdi. Bu olgu sunusunda; 23 yaşındaki bir kadın hastada, 1970 yılında sfenoid kemikte osteosarkom saptanmıştır. Hasta 8 haftalık sürede 6600 rad kobalt radyoterapisi almış, ardından 4 ay sonra rekürrens nedeni ile opere edilmiş ve 9 aylık süre ile de toplam 720 mg/m^2 dozunda doksorubisin uygulanmış. Hastada Kasım 1971'de konjestif kalp yetersizliği gelişmiş ve olgu bir ay sonra kaybedilmiştir(15).

2010 yılında A.B.D'de 20-45 yaş arasındaki erişkinlerin 250'de birinin çocukluk çağı kanserlerinden tedavi görenler olacağı hesaplanmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğu antrasiklin ve/veya göğüs bölgesine radyoterapi alanlar olacaktır ki her ikisinde ilerleyici kardiyotoksik etkileri bilinmektedir. 1974-1990 yılları arasında A.B.D'de pediyatrik onkoloji gurubu tarafından tedavi edilen çocukluk çağı kanseri hastalarının %50'sinden fazlasının antrasiklin gurubu kemoterapötikleri tedavilerinin bir döneminde kullandığı gösterilmiştir. Kuzey Amerika'daki pediyatrik kardiyomiyopati kayıtlarına göre çocukluk çağındaki kardiyomiyopatilerin %15'inden fazlasını antrasiklin tedavisi alan çocuklar oluşturmaktadır. Ayrıca bazı serilerde antrasikline bağlı kardiyak toksisite nedeniyle mortalitenin %20'den fazla olduğu rapor edilmektedir (15).

1974-1990 yılları arasında pediyatrik onkoloji hastalarında hastalıksız sürvi konusunda büyük ilerlemeler sağlanmasına rağmen, ilerleyici kardiyak toksisite henüz üstesinden gelinebilmiş bir problem değildir ve muhtemelen tedavi görüp uzun dönem hastalıksız yaşayan hastaların sayısı arttıkça bu sorun da artarak devam edecektir (15).

Antrasiklin kardiyotoksitesisi klinik prezentasyona göre kabaca üç kategoride ele alınır. Bunlar; akut, erken başlangıçlı kronik ilerleyici (progresif) kardiyomiyopati ve geç başlangıçlı kronik ilerleyici kardiyomiyopatidir (13,15).

Akut antrasiklin kardiyotoksitesisi

Akut veya subakut antrasiklin kardiyotoksitesisi ilacın i.v infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında ortaya çıkan toksisiteyi tanımlar. Akut kardiyotoksisite için birçok kaynak tam bir zaman aralığı vermese de genel olarak ilk bir hafta içindeki toksik etkiler bu grupta değerlendirilir (13,15). Akut toksisite için kronik toksisitede olduğu gibi risk faktörleri henüz belirlenememiştir. Bu konuda daha fazla ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (15). Akut toksisitenin klinikteki yansıması hafif, özgün olmayan olmayan ST segment ve T dalga değişikliklerinden, ölümcül olabilen perikardit-miyokardit sendromu ve akut sol kalp yetersizliğine kadar değişebilir (2,13,15). EKG değişiklikleri hastaların %20-30'unda gelişir. T dalgasının düzleşmesi, QRS voltajının azalması, QT mesafesinin uzaması izlenebilir. Sinüs taşikardisi en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur.

Akut antrasiklin toksisitesi ile ilgili yapılan çalışmaların tamamına yakını erişkinlerde yapılmış olup, heterojen ve küçük çalışma gruplarını içermektedir. Bu yüzden aritmilerin insidansı çalışmadan çalışmaya büyük farklılıklar göstermektedir. Bir derlemede aritmi sıklığı %0,7 olarak verilmekle birlikte supraventriküler, nodal veya ventriküler aritmi oranları için %0,5 ile %3 arasında değişen oranlar bildirilmektedir(13). Fakat 2000 yılında yayınlanan başka bir çalışmada atriyal aritmi oranı:%7,6, ventriküler aritmi oranı:%5 ve A-V blok oranı:%10 olarak bulunmuştur (16). 2002 yılında çocuklarda yapılan bir çalışma ise akut antrasiklin toksisitesinde aritmi insidansının %16 olduğunu göstermiştir(17). Oldukça nadir olmasına rağmen antrasiklin tedavisinin ilk bir saati içinde koroner vazospazm, miyokardiyal iskemi ve infarkt sonrası ani ölüm de bildirilmiştir (15).

Daha önce de belirtildiği gibi akut antrasiklin toksisitesinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Kronik antrasiklin toksisitesinin tersine bu konuda yapılmış çalışmalar çok azdır. Görüşlerden biri serbest radikal teorisi ki, bu teoriye göre enzimatik veya non-enzimatik yolla oluşan serbest oksijen radikalleri hücre membranları ve makromoleküllerde hasara yol açmakta ve miyokardiyal yaralanmaya neden olmaktadır(18). Bir diğer olası mekanizma ise antrasiklinlerin demir varlığında eritrosit membranlarında lipid peroksidasyonunun yanısıra protein oksidasyonu yaptığının gösterilmesi ile ortaya atılmıştır(18). Buna göre adriyamisin miyositlerin membran proteinleri ile etkileşerek onların işlevini bozabilir. Ayrıca adriyamisinin

indüklediği eritrosit membranlarının oksidatif hasarı, eritrositlerin oksijen ve besin taşıma kapasitelerini bozarak indirekt olarak kardiyotoksisiteye neden olabilmektedir (18).

Akut antrasiklin kardiyotoksisitesi üzerine yapılan hayvan çalışmalarında; yenidoğan farelerde doksorubisin veya daunomisin infüzyonundan sonra iki saat içinde intraselüler ATP düzeyinin belirgin derecede azaldığı, ardından hızla enerji üretimi ile ilgili mRNA moleküllerinin inaktive olduğu gösterilmiştir(19). Akut antrasiklin toksisitesi tek doz doksorubisin enjeksiyonu sonrası endomiyokardiyal biyopsi uygulanarak incelendiğinde, nükleer kromatin kümelenmesi, daha az fibriler merkezli anormal nükleoluslar izlenir. Bu değişiklikler ilacın uygulanmasını takip eden 4. saatte en belirgin duruma gelir ve eğer doksorubisin ile yeni bir karşılaşma meydana gelirse bu değişiklikler geriye dönüşümsüz olur (20).

Son yıllarda antrasiklin toksisitenin anlaşılmasına yönelik en büyük gelişme bir sonraki bölümde daha geniş olarak ele alınacak olan metabolit birikimi hipotezidir. Bu hipoteze göre miyositteki doksorubisin ve daunomisin C-13 metabolitlerine indirgenmekte, biriken bu metabolitler kardiyotoksisiteye neden olmaktadır. Bazı araştırmacılar serbest radikal hipotezi ile metabolit birikimi hipotezinin birbirini tamamlayan ve bir biri içine geçen mekanizmalar olduğunu savunmaktadır. Özellikle metabolit birikimim hipotezini ve bileşik hipotezi destekleyen bakış açısına göre akut antrasiklin kardiyotoksisitesi, kronik ilerleyici antrasiklin toksisitesinin hazırlayıcısıdır (14,21).

Bu yeni bilgiler ışığında, akut antrasiklin toksisitesini yalnız elektrofizyolojik anomaliler veya çoğu zaman fazla bir klinik önemi olmayan aritmiler olarak ele almamak gerekir. Belki de kronik ilerleyici antrasiklin kardiyotoksisitesinin patofizyolojisini ve korunma yollarını bize gösterecek ipuçları akut antrasiklin toksisitesinin anlaşılmasıyla elde edilecektir.

Erken başlangıçlı kronik ilerleyici antrasiklin kardiyotoksisitesi

Erken başlangıçlı kronik ilerleyici kardiyomiyopati, antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından itibaren bir yıl içinde ortaya çıkar. Antrasiklin tedavisinin kesilmesiyle kardiyotoksisite olduğu gibi kalabilir yada ilerlemeye devam edebilir. Ciddi kardiyotoksisite bulunan erişkin hastalarda sıklıkla kronik dilate kardiyomiyopati

saptanırken, çocuk hastalarda izlem süresi uzadıkça baskın olarak restriktif kardiyomiyopati geliştiği görülür. Bu fark sadece tanı değil, tedavi açısından da önemlidir (13,15).

Geç başlangıçlı kronik ilerleyici antrasiklin kardiyotoksisitesi

Geç başlangıçlı kronik ilerleyici antrasiklin kardiyotoksisitesi, kemoterapi tamamlandıktan yıllar hatta on yıllar sonra ventriküler disfonksiyon, kalp yetersizliği ve aritmilerle ortaya çıkabilir. Tedavi sonrasında hastaların semptomsuz olduğu ve laboratuvar bulgularının normal seyrettiği bir dönem vardır. Başlangıçtaki akut miyokardiyal hasar sonrası, geç dönemde dekompanseasyona gidecek olan ilerleyici miyokardiyal fonksiyon kaybı başlar. Geç başlangıçlı aritmi ve ani ölümler, genellikle antrasiklin tedavisinden 15 yıl ve daha sonra meydana gelir. Yıllarca ventriküler fonksiyonlar açısından kompanse olarak seyreden hastalar, viral infeksiyon, kilo alımı, gebelik yada cerrahi operasyon gibi stres faktörlerine maruz kaldıklarında kardiyak dekompanseasyonun tetiği çekilir (2,13,15).

Kronik antrasiklin kardiyotoksisitesi için genel bir sıklık vermek mümkün değildir. Zira ileride tartışılacak risk faktörleri, izlem süresi ve toksisiteyi araştırmak için kullanılan yöntemler birbirinden bağımsız olarak kardiyotoksisite oranlarını belirgin olarak değiştirebilir. Örneğin, bir çalışmada antrasiklin tedavisinden 1-15 yıl sonra bu hastalar sistolik fonksiyonlar açısından ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde kardiyotoksisite oranı:%23 iken, başka bir çalışmada antrasiklin tedavisinden ortalama 3 yıl sonra benzer bir hasta grubu diyastolik fonksiyonlar değerlendirilerek incelendiğinde kardiyotoksisite oranı:%50, otonomik fonksiyonlar açısından KHD analizi ile değerlendirildiğinde ise kardiyotoksisite oranı %85 bulunmuştur (20,46).

Patogenez

Genel olarak kabul gören görüşe göre antrasiklinlerin anti-tümör etkinlikleri DNA'ya bağlanma özellikleri ile ilişkilidir. Birçok sebepten dolayı kardiyomiyopati oluşumunda tetiği çeken olayın ilaçların bu özellikleri ile ilgili olmadığı düşünülmektedir. Çünkü, kalp dokusu istirahat halindeki hücrelerden oluşmuş olup, bu dokuda DNA replikasyonu gerçekleşmez. Antrasiklinlerin anti-tümör etkilerinden farklı

bir mekanizma ile kardiyomiyopatiye yol açtığı düşünülmektedir (20). Bu bölümde hakkında en çok araştırma yapılmış olan serbest radikal hipotezi, son yıllarda ortaya atılmış olan metabolit birikimi hipotezi, her iki hipotezin birleştirildiği bileşik hipotez ve diğer birkaç hipotez sırasıyla tartışılacaktır.

1-Serbest radikal hipotezi: En sık ortaya atılan ve en çok araştırılmış olan hipotezdir. Bu hipoteze göre en az iki farklı yolla ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri miyosit hasarı ve kardiyomiyopatiye neden olmaktadır. İlk yolda Antrasiklinin kinon yapısındaki üçüncü halkası NADH, NADPH veya ksantinden bir elektron alarak semikinon formuna geçerken moleküler oksijen de süperoksit anyonuna dönüşür (Şekil-2). Memeli kardiyak dokusunda Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi koruyucu enzimler karaciğer ve böbrek dokularına göre daha düşük miktarlarda bulunduğundan, kardiyak doku oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır (13,14,15,19,20,21). Miyokardda oksidatif hasarın hedef noktaları, kardiyolipin ve mitokondriyal membranın çoklu-doymamış yağ asitlerinden zengin olan iç membranıdır (19).

Ayrıca doksorubisin güçlü bir demir şelatörüdür. Antrasiklin-Fe kompleksi kuvvetli bir biçimde hidrojen peroksit oluşumunu katalize eder (Şekil-3). Miyokardiyal doku hidrojen peroksidi inaktive edemediğinden onu ferröz iyon ile süperhidroksit serbest radikale döndürür. Ferröz demir tekrar ferrik iyonla döner ve daha fazla süperoksit anyonunu okside eder (Şekil-4). Süperhidroksit serbest radikalleri hücrede birikerek mitokondriyal membranlar, endoplazmik retikulum ve nükleik asitte ağır hasara neden olurlar. Süperhidroksit radikalleri ayrıca kalsiyum kanallarındaki sülfhidril guruplarında çapraz bağlanmalara neden olarak sitoplazmaya aşırı kalsiyum akımına yolaçarlar ve sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarını boşaltırlar. Miyositlerde mitokondriyum miktarının fazla olması, serbest radikal toksisitesinin hazırlayıcı etkenlerinden biri olabilir (13,19,20).

2-metabolit birikimi hipotezi: Antrasiklin kardiyomiyopatisinin patogenezi konusundaki diğer bir hipotez ise antrasiklinlerin C-13 alkol metabolitlerinin miyokardiyal disfonksiyonun mediyatörü olduğudur. Her ne kadar metabolit birikimi hipotezi henüz antrasiklin kardiyotoksitesini tam olarak açıklayamasa da, intrakardiyak antrasiklin C-13 alkol metabolit birikimi ile kalbin hem kontraktilite hem de relaksasyonunda ilerleyici değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Doksorubisin ile

yapılan çalışmalarda, doksorubisinin infüzyonundan sonra miyokardiyal dokuda doksorubinol biriktiği, bu birikimin kan yolu ile değil, hücre içinde sitozolik redüktazlar aracılığıyla doksorubisinin indirgenmesi ile meydana geldiği gösterilmiştir. Sitozolik redüktazlar birçok özellikleri karbonil ve aldo-keto redüktazlara benzeyen bir enzim ailesidir (13,21).

Aorto-koroner by-pass geçiren hastalardan alınan doku örneklerinde, kardiyomiyozitlerin sitozolik aldo-keto redüktazlar ile doksorubisini, doksorubinolesine çevirdikleri gösterilmiştir (21). Doksorubinolün C-13 sekonder alkol grubunun oksijen ile reaksiyonunda farmakodinamik olarak redoks-inaktif olduğu ve serbest radikal kaskadını başlatamayacağı gösterildi. Fakat, doksorubinol; sarkoplazmik retikulumda Ca-Mg ATPaz'ı, mitokondrideki F_0-F_1 pompasını, sarkolemmadaki Na/K ATPaz ve Na-Ca değişiricisini direkt olarak inhibe eder. Tüm bu mekanizmalarla doksorubinol, miyokardiyal enerji metabolizmasını, iyonik gradiyenti ve kalsiyum metabolizmasını etkileyerek kardiyak kontraksiyon ve relaksasyonu bozar (21).

3- Bileşik hipotez: 1999 yılında ortaya atılan ve yukarıdaki iki teoriyi birleştiren bir diğer teoriye göre, akut antrasiklin toksisitesi kronik antrasiklin toksisitesinin hazırlayıcısıdır. 4-Hidrooksi-nonena 1 gibi lipid peroksidasyon ürünleri ve hidrojen peroksit aldo-keto redüktaz sentezini arttırmaktadır (14,21). Böylece akut kardiyotoksikite sırasında oluşan lipid aldehytleri daha sonraki antrasiklin alımlarında doksorubinol birikimine ve miyosit hasarına neden olabilir (14,21).

Doksorubisin ayrıca monositlerden histamin ve TNF- α salınımını indüklemektedir. Bu maddelerin miyokardiyumda da fonksiyonel reseptörleri bulunmaktadır. Bir görüşe göre dolaşımdaki proinflatuvar sitokinler dilate kardiyomiyopatiye neden olabilir (13).

Doksorubisinin, tümör hücrelerinde, saç folikülleri, intestinal mukoza ve deneysel modellerdeki diğer bazı dokularda apoptozis ve programlı hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Bu noktadan hareketle kalpteki apoptozisin doksorubisin kardiyotoksitesinin nedeni olabileceği ortaya atılmış fakat tam olarak ispatlanamamıştır (13).

Kronik antrasiklin toksisitesinde, erişkin ve çocuk farkı

Erişkinlik döneminde antrasiklin tedavisi alan hastalarda kronik antrasiklin toksisitesi genellikle ilerleyici hasarlanma sonucu kontraksiyonu azalmış ve dilate olmuş bir

miyokardiyum yani dilate kardiyomiyopati ile sonuçlanır. Ventrikül duvarı incedir ve sol ventrikülde sistol-sonu duvar gerilimi yüksektir. Fakat son zamanlarda, çocukluk döneminde antrasiklin alan hastalarda ventriküler kompliyansın ön planda bozulduğu farklı bir miyokard hasarı tanımlanmıştır. Çocuklukta antrasiklin alan hastalarda vücut yüzeyine göre sol ventrikül boyutları azalmış ve ventriküller dilatasyon yeteneklerini kaybetmişlerdir, yani restriktif kardiyomiyopati tablosu mevcuttur (15).

Bu farkın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte somatik büyümenin sonucu olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda 6. ayda kalpteki miyosit sayısı erişkin düzeye gelir ve bu aydan itibaren esas olarak hipertrofi devam eder. Küçük çocuklarda antrasiklin tedavisinin doza bağımlı miyokardiyal gelişim bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların uzun dönem izlemlerinde, antrasiklin tedavisinin kesilmesine rağmen miyokardiyal hücre ölümünün devam ettiği gösterilmiştir. Miyokardiyal büyüme geriliği, miyokardda hücre kaybı yada herikisi birden ventriküler kitlede azalmaya neden olabilir (15).

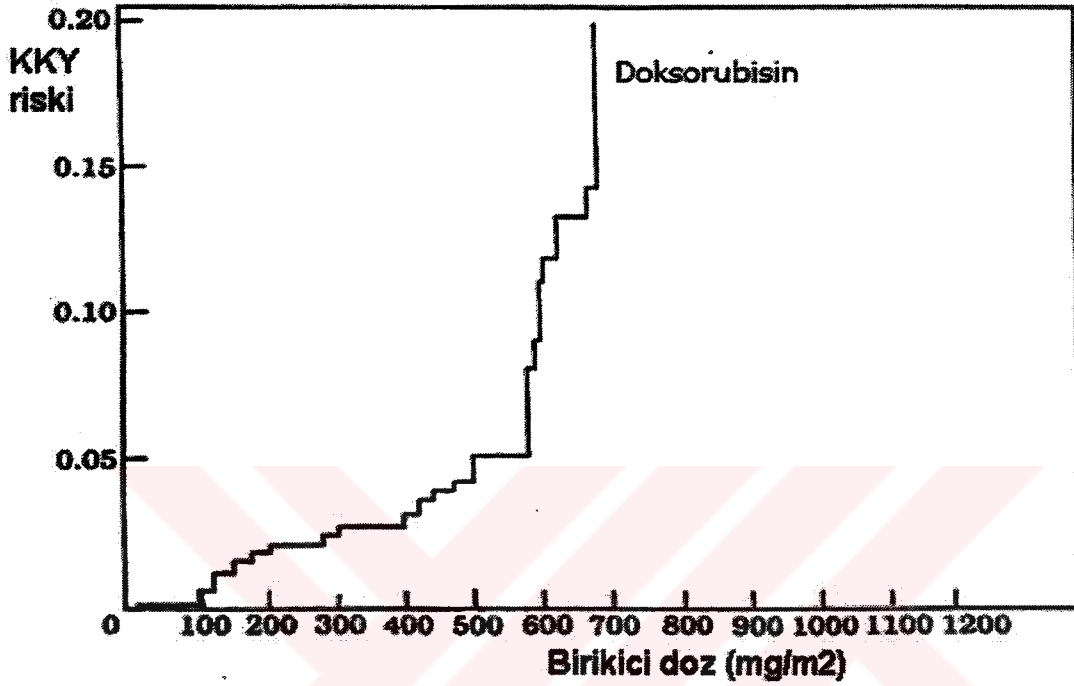
Risk faktörleri

Son on yılda antrasiklin kardiyotoksitesinin risk faktörlerinin belirlenmesi konusunda önemli ilerlemeler sağlanmıştır.

1- Birikici doz: Birikici doz ile kardiyotoksite arasında çok sıkı bir ilişki mevcuttur. Hastaya uygulanan doksorubisin dozu 550 mg/m^2 ise kardiyomiyopati ihtimali %7, 600 mg/m^2 'de %15'tir. Birikici antrasiklin dozu 770 mg/m^2 'ye çıkılırsa hastada kardiyomiyopati gelişme ihtimali %30-40'a yükselir(15,20) (şekil 5). Her ne kadar birikici doz en önemli risk faktörlerinden biri olsa da bu ilişki lineer değildir. Kişisel farklılıklar önemli yer tutar. Bazı hastalarda 300 mg/m^2 dozunda sol ventriküler disfonksiyon saptanırken, bazı hastalarda 1000 mg/m^2 gibi oldukça yüksek bir dozda komplikasyon görülmez(13,15,20).

2-Antrasilin uygulama hızı: Doksorubisinin anti-tümör etkinliği birikici doza bağımlı iken, kardiyotoksitesinin birikici dozun yanı sıra ilacın zirve plazma düzeyi ile de ilişkili olduğu yönünde kanıtlar vardır. Zirve plazma konsatrasyonu kardiyak tutulum ile orantılıdır, bu da kardiyomiyopati gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Çocuk hastalarda kümülatif doz kısıtlı uygulansa bile, antrasiklin uygulama hızının fazla olmasının ilerki yıllarda sol ventriküler disfonksiyon gelişimi için bir risk faktörü

olduğu gösterilmiştir (2,13,15). Bu konuda ki bir diğer görüş ise antrasiklin kullanım süresinin uzamasının miyosit hasarını arttırabileceğidir. Hem erişkin hemde çocuklarda uygulama şemasının kardiyotoksisiteye katkısının daha geniş çalışmalarla araştırılması gerekmektedir(13,15).



Şekil-5

Nelson M., Frishman W., Seiter K., Keefe D., Dutcher J. Cardiovascular considerations with Anthracycline use in patients with cancer. Heart Disease 2001;3: 157-168.

3- Yaş: Çocuklar antrasiklin kardiyotoksisitesine daha yatkındırlar. Özellikle antrasiklin tedavisinin 4 yaşından küçüklere uygulanması ventriküler disfonksiyon riskini arttırır (13,15).

4- Cinsiyet: Kızlar antrasiklin toksisitesine daha duyarlıdırlar. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Antrasiklin yağ dokusu tarafından diğer dokulara göre daha zayıf olarak tutulur. Kızlarda yağ dokusunun miktarı erkeklerden daha fazla olduğundan eşit antrasiklin dozları uygulandığında, kalpte dahil olmak üzere non-adipoz dokular daha yüksek dozda ve daha uzun süre ilaca maruz kalacaktır. Ayrıca kızlarda ilacın klirensinin de daha az olduğu gösterilmiştir (13,15,20).

5-Göğüs bölgesine radyoterapi: Endomiyokardiyal biyopsi ile yapılan çalışmalarda antrasiklin öncesinde radyoterapi alan hastalarda histolojik değişikliklerin, radyoterapi almayanlara nazaran daha ağır olduğu gösterilmiştir (13). Fakat bu konu tartışmalı olup henüz son söz söylenmemiştir (13,15,20).

6-İzlem süresi: İzlem süresi uzadıkça antrasiklin kardiyotoksitesinin prevalansı ve ciddiyeti artar. Özellikle çocukluk çağı kanserlerinde yaşam süresi uzadıkça izlemin önemi artmaktadır(15).

7-Kombine tedaviler: Literatürde mitoksantron, siklofosfamid, amaskrin, bleomisin ve vinkristinin antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksiteyi arttırdığına dair yayınlar mevcuttur(2,15).

Yukarıda sayılanlar haricinde, tartı alımı, gebelik, büyüme hormonu tedavisi, kokain ve etanol bağımlılığı, viral hastalıklar gibi etkenlerin de azalmış kardiyak rezervi olan hastalarda dekompanseasyona yol açabileceği bildirilmektedir. Fakat bu çalışmalar genel olarak tek merkezli, küçük çaplı çalışmalardır (15).

Antrasiklin toksisitesinin tanı yöntemleri

Antrasiklin toksisitesini saptamaya yönelik çalışmalar, hastanın tedavisi sürerken başlamalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi, diğer risk faktörleri aynı olduğunda bile kişisel farklılıklar belirleyicidir. Tedavi sırasında kardiyotoksite saptanması doz modifikasyonu veya ilacın kesilmesi gibi seçenekleri klinisyene sunarak hastanın kardiyak durumunun daha da bozulmasını engelleyebilir. Özellikle son yıllarda antrasiklin kardiyotoksitesinin saptanmasına yönelik yoğun çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında uzun yıllar kullanılan yöntemlerde yapılacak modifikasyonlarla antrasiklin toksisitesinin daha erken evrede tanınabileceği iddia edilirken, bazı araştırmacılar yeni yöntemler önermektedirler.

Fizik muayene: Antrasiklin kardiyotoksitesi akut dönemde: aritmi, taşikardi, bradikardi, perikardiyal sıvı artışına bağlı olarak kalp seslerinin derinden gelmesi gibi fizik muayene bulguları verebilir. Kronik antrasiklin toksisitesinde ise kalp yetersizliğine bağlı olarak: dispne, taşipne, ortopne, gallop ritmi, plevral sıvı, akciğerde krepitasyon, juguler venöz dolgunluk, hepatomegali gibi klinik bulgular saptanabilir. Antrasiklin kardiyotoksitesinin diğer kalp yetersizliği sebeplerinden ayırt ettirici bir klinik bulgusu yoktur. Bu noktada esas önemli olan kalp yetersizliği, dilate veya restriktif kardiyomiyopati tablosu ile karşımıza gelen bir hastada antrasiklin toksisitesini sorgulamaktır.

Akciğer grafisi: Hastada konjestif kalp yetersizliği tablosunun oturduğu ileri dönemde hastanın akciğer grafisinde: kardiyomegali ve akciğer ödemi saptanabilir. Bu

yüzden akciğer grafisinin antrasiklin kardiyotoksitesinin saptanmasındaki yeri oldukça sınırlıdır(22).

Elektrokardiyografi: Antrasiklin infüzyonunu takiben hastaların %20-30'unda EKG anormallikleri saptanır. QRS genişlemesi kronik kardiyotoksosite tanısında önemli bir parametredir ve genellikle konjestif kalp yetersizliği ile birlikte bulunur. Fakat perikardiyal sıvı toplanmasında da QRS voltajının düşük olabileceği anımsanmalıdır. QTc intervalinin uzamasının ventriküler disfonksiyonun erken bulgusu olabileceği iddia edilmişse de daha sonraki çalışmalar bu bulgunun genellikle geçici olduğunu göstermiştir (22).

Sonuç olarak, EKG antrasiklin toksisitesi ile ilgili birçok değişikliği gösterebilir, fakat duyarlılığı ve özgünlüğü oldukça düşüktür(22).

Ekokardiyografi: Ekokardiyografi antrasiklin kardiyotoksitesinin araştırılmasında en sık kullanılan yöntemdir. Non-invazif oluşu, elde edilen görüntülerin netliği, birçok parametrenin ölçülebilmesi ve çoğu zaman klinik ile korelasyonu ekokardiyografinin avantajlarıdır. Ekokardiyografi ile kalbin sistolik veya diyastolik fonksiyonları, kalp boşluklarının boyutları veya Doppler incelemeleri ile çeşitli parametreler değerlendirilebilir.

Kalbin sistolik fonksiyonları, antrasiklin toksisitesinin incelenmesinde en sık kullanılmış olan parametrelerdir. Fraksiyonel kısalma (FS) ve Ejeksiyon fraksiyonu kalbin sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır(15). Genellikle FS'nin %29'un altına inmesinin kardiyak fonksiyonlarda ciddi bozulmaya işaret ettiği ve antrasiklin tedavisinin kesilmesini gerektirdiği savunulur(22).

Kronik antrasiklin toksisitesinde endokardın fibröz kalınlaşmasının diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya yolaçabileceği noktasından hareketle kalbin diyastolik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Transmitral Doppler akım paternleri, izovolemik relaksasyon zamanı, erken zirve akım hızının atriyal akım hızına oranı gibi parametreler antrasiklin alan hastalarda değerlendirilmiştir. Çalışmalarda bu parametrelerin, henüz asemptomatik ve sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda bozulduğu gösterilmiş, bazı çalışmalarda bu hastaların oranlarının %50'ye kadar varabileceği iddia edilmiştir (2,13,15,20,22). Bazı yazarlar ise diyastolik anomalilerin antrasiklin dışı kemoterapi alan hastalarda, yada kalp hızı arttığında sağlıklı erişkinlerde de saptanabileceğini göstermişlerdir (20,23). Sonuç olarak antrasiklin kardiyotoksitesinin saptanmasında kalbin diyastolik fonksiyonlarının

değerlendirilmesi daha duyarlı, sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi ise daha özgün bilgiler sağlar.

Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, bölgesel duvar hareketleri gibi anatomik parametrelerin antrasiklin kardiyotoksitesinin tanısında değeri olduğu gösterilmiştir. Bölgesel duvar hareketlerinin incelenmesi ile antrasiklin tedavisi alan hastaların %64'ünde anomaliler saptanmıştır(20). Antrasiklin tedavisinin kesilmesinden ortalama 11.1 yıl sonra yapılan bir çalışmada, bu hastalarda vücut yüzeyine göre sol ventrikül kitlesinin belirgin derecede azalmış olduğu, duvar kalınlığının azaldığı ve önyükün arttığı gösterilmiştir. Yani bu hastalar restriktif kardiyomiyopati ile uyumlu olan küçük ve kompliyansı azalmış bir sol ventriküle sahiptir(20).

Son yıllarda kalbin strese sokulmasıyla istirahatte maskelenmiş olan bulguların ortaya çıktığı bilindiğinden, egzersiz yada dobutamin infüzyonu uygulanarak ekokardiyografi yapılması öngörülmüştür, bu yöntemlerle saptanan anomali sıklığının arttığını söyleyen çalışmalar olduğu gibi tersini iddia eden, klinik önemi olmadığı sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (20,22,23,24).

2000 yılında Ishii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antrasiklin kardiyotoksitesinin araştırılması için Tei indeksi adı verilen Doppler zaman intervallerinin esas alındığı bir indeks kullanılmış, bu indeks $T \text{ indeks} = (a-b)/b$ şeklinde formüle edilmiştir. Bu formülde a : mitral kapaktaki akımın başlangıcı ile sonu arasındaki süre, b : ventriküler sistolün süresidir. Bu çalışmada orta ve yüksek doz antrasiklin alan hastalarda Tei indeksin kontrol gurubuna göre anlamlı derecede farklılık gösterdiği, sistolik fonksiyonlarda ise anlamlı bir değişikliğin saptanmadığı görülmüştür. Düşük birikici doz olarak değerlendirilen 200 mg/m^2 antrasiklin alan hastalarda bile %30 oranında anomali saptanmıştır. Bu indeksin kullanımının kardiyotoksitesinin erken tanısı açısından yararlı olabileceği kanısına varılmıştır (25).

Doppler parametrelerini kullanarak hesaplanan miyokardiyal performans indeksi, zirve geç diyastolik miyokardiyal hızlar ve transmiyokardiyal sistolik ve diyastolik hız farkları gibi parametreler antrasiklin toksitesinin erken ve non-invazif yöntemlerle tanısı konusunda büyük umutlar vaatmektedirler (26,27).

Radyonüklid anjiyografi: Eritrositlere bağlanabilen Tc_{99} kullanılarak uygulanan bu non-invaziv yöntem ile ejeksiyon fraksiyonu gibi sistolik parametreler, zirve dolum hızı gibi diyastolik parametreler değerlendirilebilir. Bu parametrelerin seri olarak izleminin klinik değerinin olduğunun gösterilmesinin ardından, birikici doz ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmeye katıldığı radyonüklid anjiyografi ile izlem şemaları

oluşturulmuştur. Ejeksiyon fraksiyonu geç dönemde bozulduğundan ekokardiyografide olduğu gibi bu yöntemde erken tanıda yetersizdir. Bu yetersizliği ortadan kaldırmak için ekokardiyografi bölümünde bahsedilen parametreler ve yöntemler (diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, egzersiz veya dobutamin stres testleri) radyonüklid anjiyografide de çalışılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır (19,22).

Endomiyokardiyal biyopsi: Kateterizasyon ile sağ ventrikülden elde edilen biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi antrasiklin toksisitesinin en duyarlı ve en özgün tanısını koydurur. Materyalin elektron mikroskopik incelenmesi, miyofibriller bantlarda ileri deplesyon, Z- çizgilerinin distorsiyonu, mitokondriyal şişme, miyosit içi vakoulozasyon gibi değişiklikleri ortaya çıkarır. Hafif toksisitede değişiklikler yamalı tarzda iken, ağır toksisitede yaygındır(19,22).

<i>DOKSORUBİSİN KARDİYOTOKSİSİTESİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI</i>	
EVRE-0	Değişiklik yok.
EVRE-1	Hücrelerin %5'inden azında minimal değişiklikler (erken miyofibriler kayıp ve/veya sarkoplazmik retikulumda distansiyon).
EVRE-1,5	Hücrelerin %5-15'inde daha belirgin değişiklikler (bariz miyofibriler kayıp veya sitoplazmik vakuolizasyon).
EVRE-2	Hücrelerin %16-25'inde belirgin değişiklikler (bariz miyofibriler kayıp veya sitoplazmik vakuolizasyon).
EVRE-2.5	Hücrelerin %26-35'inde belirgin değişiklikler (bariz miyofibriler kayıp veya sitoplazmik vakuolizasyon).
EVRE-3	Yaygın hücre hasarı (>%35) ve hücrelerde kontraktıl elemanların total kaybı, organellerde kayıp, mitokondriyal ve nükleer dejenerasyon.
<i>Tablo-3</i>	
Diwakar J. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivates. Journal of Nuclear Cardiology 2000;7:53-62.	

Sonuç olarak endomiyokardiyal biyopsi ve histopatolojik inceleme antrasiklin toksisitesi konusunda en duyarlı ve özgün yöntem olmasına rağmen invazif oluşu nedeniyle kullanım alanı sınırlıdır.

Natriüretik peptidler: Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) atriyumdan intraatriyal basınç artışına cevap olarak salgılanır. Beyin Natriüretik Peptid (BNP) ise ventriküler dilatasyon ve duvar gerginliğinin artışına cevap olarak ventriküllerden salgılanır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda her iki peptidde kanda yüksek olarak saptanır. Hastaların semptomatik olup olmadığı veya ventriküler disfonksiyonun etyolojisi ile peptidlerin artışı arasında ilişki yoktur. Ventriküler disfonksiyonun saptanmasında BNP'nin ANP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (22,28). Hakayawa ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan çalışmalarında natriüretik peptidler ile saptanan ventriküler disfonksiyon oranlarının ekokardiyografi ile saptanan oranlar ile aynı olduğu, özellikle ekokardiyografideki sistolik fonksiyonlar ile bu peptidlerinin kan düzeylerinin ilintili olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, natriüretik peptidlerin plazma düzeylerinin basit ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğundan antrasiklin alan hastaların izleminde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (28).

Kardiyak Troponin: Miyokardiyumda yoğun olarak bulunan Troponin T ve I normal şartlarda plazmada bulunmazken, akut miyokard infarktüsü gibi miyokardiyal hasarlardan sonra dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda saptanabilir. Auner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut dönemde troponin-T yüksekliği saptanan hastalarda izlem süresince sistolik fonksiyonların Troponin-T yüksekliği saptanmayanlara göre daha fazla bozulduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda akut dönemde Troponin-T yüksekliğinin, kronik ilerleyici antrasiklin toksisitesi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır. Yine bu çalışmada Troponin-T'nin bir kez tayini yerine seri olarak ölçümünün kronik toksisitenin erken tanısı için daha değerli olduğu gösterilmiştir (29). Bunun yanısıra Troponin-T'nin akut toksisite veya kronik toksisitenin tahmin edilmesinde yeri olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur(2,30). Bazı araştırmacılar Troponin-I'nin yükselmesinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşmesi ile daha yüksek bir korelasyon gösterdiğini iddia etmektedirler (31).

İndiyum-Antimiyosin kalp sintigrafisi: Bu yöntem işaretlenmiş anti-miyosin antikörlerinin kardiyak tutulumunun ölçülmesidir. Bu antikorun intraselüler miyozine bağlanması ancak miyosit geri dönüşümsüz olarak haraplanıp sarkolemma hasar gördüğünde gerçekleşir. Hayvan çalışmalarında antrasiklin uygulanmış deneklerde miyokardiyal tutulum ile kontraktıl fonksiyonlardaki kaybın kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur. İmmunohistokimyasal boyamada işaretli antikörlerin sadece hasarlı miyositlerde tutulduğu ortaya konmuştur (22,32). Çocuklarda yapılan bir pilot

çalışmada bu yöntemin 300 mg/m² birikici dozdan itibaren toksisiteyi gösterebileceği iddia edilmiştir(32).

Kardiyak MRI: Bilindiği gibi manyetik rezonans inceleme ile kalbin fonksiyonları değerlendirilemez, ancak henüz fonksiyonel değişiklikler başlamadan doku düzeyindeki değişiklikler bu yöntem ile saptanabilir. 2001 yılında Wassmuth ve arkadaşlarının yaptığı bir pilot çalışmada antrasiklin tedavisi sonrasında kalpte kontrast tutulumu izlenmiş, tedavinin birinci ayında yoğun kontrast tutulumu gösteren hastalardaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüşün daha belirgin olduğu gösterilmiştir(33).

Antrasiklin kardiyotoksisitesinin tedavisi

Antrasiklin kardiyotoksisitesinin patofizyolojisi ve erken tanısı konusunda büyük ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, uygun ve rasyonel tedavinin belirlenmesi konusunda büyük sıkıntılar vardır. Günümüzde antrasiklin kardiyotoksisitesi tedavisinde semptomlar ortaya çıktığında semptomatik düzelme sağlanması değil, ön yük artması, kontraktilite azalması gibi altta yatan anomalilerin düzeltilmesi amaçlanmaktadır(15).

Enalapril veya Kaptopril gibi ACE inhibitörlerinin kullanılmasıyla ön yükün azaltılması, ön yükü artmış ve ekokardiyografik olarak sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş hastalarda endikedir. Bu konuda geniş çaplı araştırmalar olmamasına rağmen çocuklarda enalapril kullanımı ile kısa dönemde ekokardiyografik olarak saptanan ventriküler disfonksiyonlarda iyileşme gösterilmiştir (15,34,35).

Hastada semptomlar ortaya çıkarsa önyük azaltılması, diüretik ve dijital gibi standart kalp yetersizliği tedavisi uygulanır. Restriktif kardiyomiyopati paterni gösteren çocuklarda sistolik fonksiyonlar korunduğundan dijital gibi inotropik ajanlar endike değildir (15).

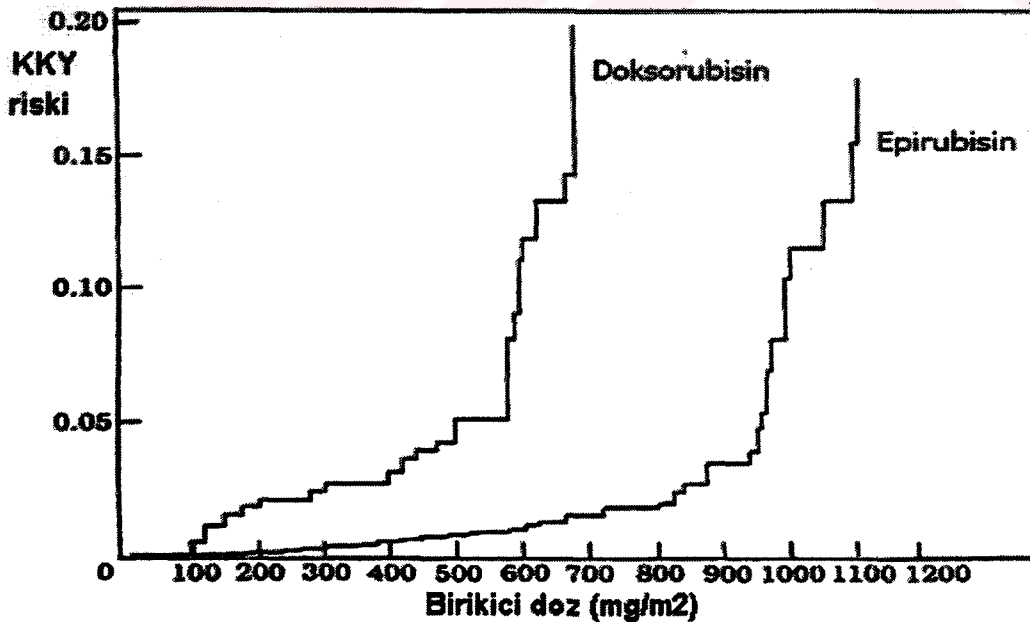
Hasta son dönem kalp yetersizliğine girdiğinde, kalp transplantasyonu seçeneği gündeme gelir. A.B.D’de her yıl ortalama 300 kalp transplantasyonu uygulanmaktadır. Bu merkezlerde erken dönem sürvi %90’ların üzerinde, 5 yıllık sürvi ise %65-75 arasında bildirilmektedir. İyileşmiş çocukluk çağı malignitesi olan hastalarda tümörün erken dönemde relaps riski mevcuttur. Bunun yanı sıra beklenen sürvi erişkinlerden daha fazla olduğundan transplantasyonun geç dönem sorunları ile karşılaşma olasılığı yüksektir. Yukarıdaki nedenlerden dolayı antrasiklin kardiyotoksisiteli çocuklarda

kalp transplantasyonu endikasyon ve kontrendikasyonları tartışılmaya devam edilmektedir (36).

Antrasiklin kardiyotoksitesinin önlenmesi

Kronik ilerleyici antrasiklin toksisitesinin yüzgüldürücü bir tedavisinin bulunmaması, tedaviden çok korunmanın önemini vurgulamaktadır. Antrasiklin toksisitesinden korunmada yakın izlemin yanında son yılların gelişmeleri daha az toksik antrasiklin derivelerinin kullanımı ve kardiyoprotektanlar olarak adlandırılan antrasiklin toksisitesini azalttığı gösterilen kimyasallardır.

Çalışmalar sürdürülmesine rağmen anti-tümör dozunda kardiyotoksitesi olmayan bir antrasiklin analogu geliştirilememiştir. Daha önce de belirtildiği gibi şu an klinik kullanımda olan epirubisin, idarubisin ve mitoksantronun kardiyotoksitesi doksorubisin ve daunomisine kıyasla daha azdır. Örneğin idarubisin lösemi, miyelodisplastik sendrom, non-Hodgkin lenfomada başarıyla kullanılmaktadır ve bu ilacın birikici dozu 900mg/m^2 ile sınırlandırılmıştır ki bu sınır doksorubisin için 550mg/m^2 'dir. 1399 erişkin hastada yapılan bir çalışmada idarubisine bağlı konjestif kalp yetmezliği insidansı %0,4 olarak rapor edilmiştir (15,19). Diğer antrasiklin analogları içinde umut verici yayınlar yapılmaktadır (Şekil-6) (15,20,37).



Şekil-6

Nelson M., Frishman W., Seiter K., Keefe D., Dutcher J. Cardiovascular considerations with Anthracycline use in patients with cancer. Heart Disease 2001;3: 157-168.

Antrasiklinlerin anti-tümör etkinliklerini değiştirmeden kardiyotoksisitelelerini azaltabilen kimyasal maddelere kardiyoprotektanlar adı verilir. Bunlardan en iyi bilineni meme kanseri tedavisinde 300 mg/m^2 'den yüksek birikici dozlarda kullanımı için FDA onayı almış olan dextrazoksandır. Bu ilaç bir bisdioksioksopiperazin olup güçlü bir demir şelatörüdür. Klinik çalışmalarda dextrazoksan kullanımı ile daha fazla birikici antrasiklin dozlarına çıkılabileceği ve antrasikline bağlı konjestif kalp yetersizliği oranının anlamlı derecede düşürülebileceği gösterilmiştir. Fakat bu ilacın çocuklarda kullanımının mortalite veya morbiditeye etkisi konusunda yapılmış geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır (19,37).

Lipid düşürücü bir ilaç olan probukol ve aldoz-ketoz redüktaz inhibitörü olan Tolrestat ile yapılan hayvan çalışmalarında başarılı sonuçlar alınmıştır(15,21).

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİ

Kalp hızı değişkenliği belirli bir zaman aralığında kalp hızının ortalama kalp hızı çevresindeki dalgalanmalarının matematiksel olarak formüle edilmiş şeklidir. Sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin bulunması durumunda, kalp dakika atım hızında büyük değişiklikler yapabilir yani kalp hızı değişkenliğini yüksek değerlerde tutabilir. Kardiyovasküler sistemin, sempatik ve parasempatik sinir sisteminin karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkan belirli bir sirkadien ritmi vardır. Aritmilere bağlı ani ölümler, akut miyokard infarktüsü, inme gibi olayların sirkadien ritmeye paralel biçimde sempatik aktivitenin belirginleştiği sabah saatlerine doğru sıklaşma eğilimi gösterdiği de bilinmektedir. Son yıllardaki araştırmalar sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki etkileşimlerin bu ritim ve olaylardaki payını ortaya koymuştur. Kalp hızına etkileri nedeniyle otonom sistemin incelenmesine yönelik çalışmalar “kalphızı değişkenliği (heart rate variability)” kavramını doğurmuştur. Bilindiği gibi kalbin efferent inervasyonu otonomik sinir sistemi ile olmaktadır. Kalp hızındaki değişiklikler, sempatik (kalp hızını arttırıcı) ve parasempatik (kalp hızını azaltıcı) sistemin dengesinin sonucudur. Kalp hızı değişkenliği ile ifade edilen kalp sikluslarının değişkenlik yeteneğini; sempatik ve parasempatik sinir sistemi, baroreseptör refleksi, renin-anjiyotensin sistemi, vazomotor tonus ve termoregülasyon sistemleri arasındaki

karmaşık ilişkilerin bir ürünüdür. Bununla birlikte şu andaki kullanım alanı sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeyi incelemeye yöneliktir. Sempatik ve parasempatik aktivitenin değerlendirilmesinde, kalp hızı değişkenliğinin güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmektedir (38,39,40,41,42,43).

Kalp hızı değişkenliği analizinin klinik önemi ilk olarak 1965 yılında Hon ve Lee adlı araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Bu araştırmacılar fetal distreste kalp hızındaki değişiklikler meydana gelmeden önce kalp atımları arasındaki intervallerde değişim olduğunu fark etmişlerdir. 1973 yılında Sayers ve arkadaşları ise ardı ardına gelen kalp atımları arasında fizyolojik bir ritmin varlığına dikkat çekmişlerdir. Düşük KHD ile yüksek post-infarktüs mortalite ilişkisi ise ilk olarak Wolf ve arkadaşları tarafından 1977 yılında ortaya konmuştur. 1985 yılında Ewing ve arkadaşları ise kısa süreli RR mesafe farklarının hesaplanması yöntemi ile diyabetik hastalarda otonom noropatinin tesbitine yönelik yatak başında uygulanabilen testleri geliştirmişlerdir (42).

Normal koşullar altında kalbin innervasyonunda sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki karşılıklı etkileşimler kalp hızının büyük osilasyonlar halinde değişiklikler göstermesine izin verir. Dengenin sempatik sistem yönüne kayması halinde değişkenlik sınırları daralır. Parasempatik sistemdeki aktivite artışı ise kalp hızı değişkenliğini artırır. Parasempatik aktivitenin azalması ve sempatik aktivitenin artması sonucu ani ölüm riskinin yükseldiği öne sürülmektedir (38,39).

Kalp hızı değişkenliğinin non-spektral ve spektral yaklaşımla incelenmesi mümkündür. Non-spektral yaklaşımla time-domain (zaman-alan), spektral yaklaşımla frequency-domain (frekans-alan) analizi yapılabilmektedir(38,39,40).

SDNN sempatik etkiyle azalmakta parasempatik etkiyle artmaktadır. SDANN sirkadien değişimleri, postür ve aktivite değişikliklerini iyi yansıtırken, SD de vagal etkinin non-spektral olarak incelenmesinde faydalı olmaktadır. Her iki kriterin de kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, aritmiye bağlı ölüm gelişme riski yüksek kişilerde bozulmuş olduğunu ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur pNN50 ve rMSDD ise parasempatik etkinin kriterleridir. Bundan dolayı spektral analizle ortaya konan yüksek frekanslı komponent ile paralellik gösterirler (tablo 4-5)(38,40,41).

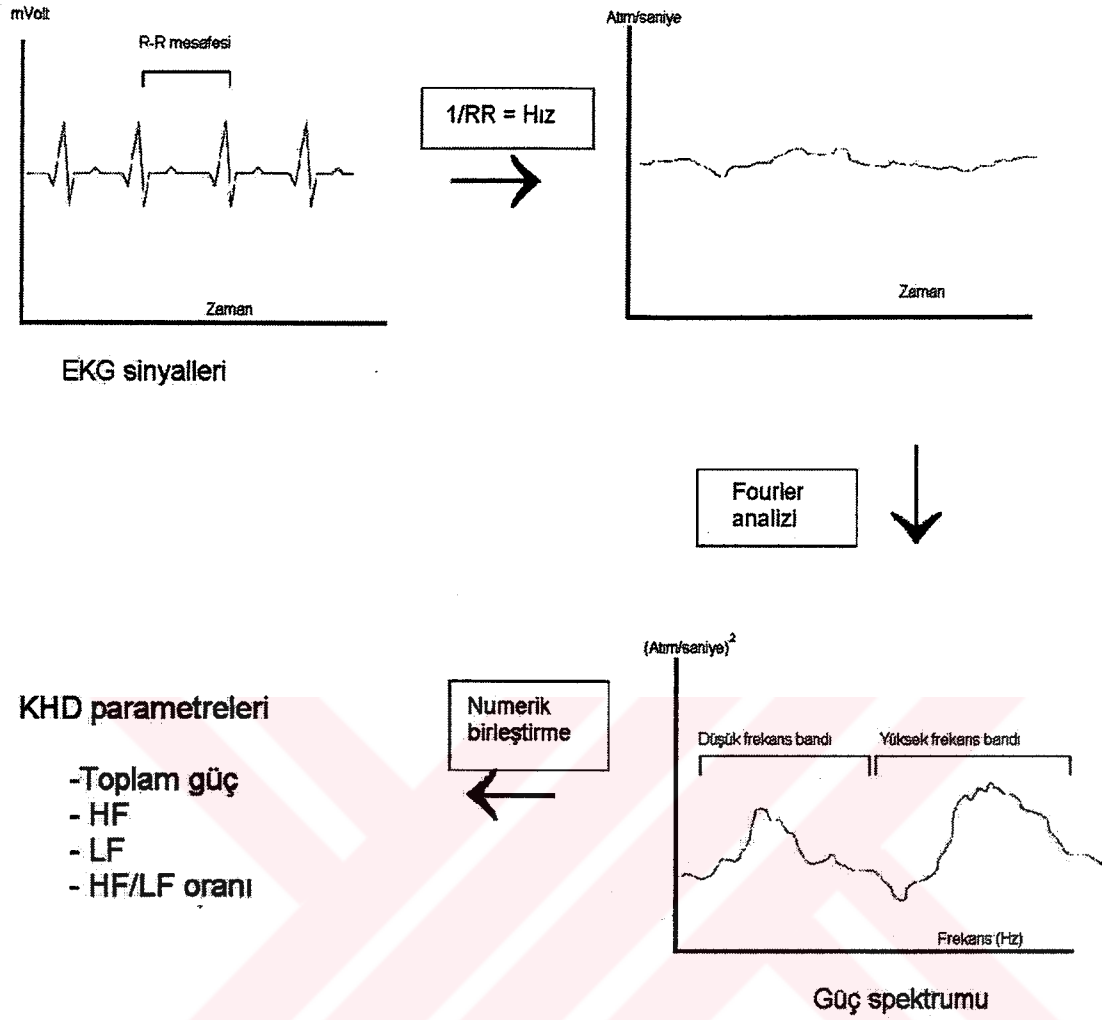
<i>Değişken</i>	<i>Birim</i>	<i>Açıklama</i>
NN	ms	İki QRS segmenti arasındaki mesafe (ortalama siklus uzunluğu).
SDNN	ms	Tüm ortalama siklus uzunluklarının standart sapması.
SDANN	ms	Her 5 dakikalık siklus sürelerinin ortalamalarının standart sapması
r-MSSD	ms	NN intervali etrafındaki değişimlerin kareleri toplamının karekökü
SDNN-indeksi	ms	Her 5 dakikalık sürenin NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
SDSD	ms	NN intervalleri çevresindeki değişimlerin standart sapması
NN ₅₀ sayısı		Her iki NN intervali arasında 50 milisaniyeden fazla değişim gösterenlerin sayısı
PNN ₅₀	%	NN ₅₀ sayısının toplam NN intervali sayısına oranı

Tablo-4: Zaman-alan analizi ile değerlendirilen parametreler

<i>Değişken</i>	<i>Birim</i>	<i>Açıklama</i>
Total güç	ms ²	Tüm NN intervallerinin değişkenliği
ULF	ms ²	ULF bandındaki güç
VLF	ms ²	VLF bandındaki güç
LF	ms ²	LF bandındaki güç
HF	ms ²	HF bandındaki güç

Tablo-5: Frekans-alan analizi ile değerlendirilen parametreler

Malik M. Heart rate variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use.
Circulation 1996;93:1043-1065.



Şekil-7: Frekans-alan parametrelerinin hesaplanması

Buna karşılık spektral inceleme ile kalp hızı değişkenliği, frequency-domain (frekans-alan) ilişkileri açısından değerlendirilir. Yani KHD total güç olarak buraya yansıtılarak spektrum kendisini oluşturan değişik frekanstaki bandlara ayrılır. Güneş ışığının prizmadan kırıldıktan sonraki tayfı gibi toplam KHD Fast Fourier Transform Analizi (FFTA) adı verilen özel matematiksel fonksiyon aracılığıyla düşük ve yüksek frekanslı unsurlarına ayrıştırılır(38,39,40,42,43).

En son yöntemler ile bunlar ultra low-frequency (ULF, $\leq 0,0033$ Hz), very low-frequency (VLF, 0,0033- 0,04 Hz), low-frequency (LF, 0,04- 0,15 Hz) ve high-frequency (HF, 0,15- 0,40 Hz) olarak dört komponente ayrılabilir. Ek olarak total power (toplam güç, ≤ 0.40 Hz) hesaplanabilir. ULF ve VLF total gücün % 90'ına katkıda bulunurken, HF ve LF sadece % 6'sını oluşturmaktadır. (38,39). 0,15 Hz'nin üstündeki dalgalanmalar parasempatik sisteme ait iken, daha düşük frekanslı dalgalanmalar sempatik ve parasempatik sistemin ortak etki alanıdır (40). Frekans-alan incelemesi ile zaman-alan incelemeleri karşılaştırıldığında kısa süreli kayıtlarda korelasyonları tamdır, çünkü her ikiside benzer fizyolojik değişimleri yorumlamaktadırlar.

Fakat 24 saat incelemelerde olduğu gibi uzun zaman aralıklı incelemelerde spektral analiz kullanıldığında, elde edilen sonuçlar uzun bir zaman aralığında HF ve LF parametrelerinin bir ortalaması olmakta ve kısa zaman aralığında saptanabilecek otonom sisteme ait ayrıntıları gizleyebilmektedir. Bu yüzden uzun süreli kayıtlar için zaman-alan parametreleri daha uygundur (39,41,42,43).

<i>Zaman-Alan değişkenleri</i>	<i>Korele oldukları Frekans-Alan değişkenleri</i>
SDNN	Total güç
SDANN	ULF
rMSSD	HF
SD	HF
pNN50	HF

Tablo-6: 24 saat EKG monitorizasyonda birbirleri yerine kullanılabilecek spektral ve non-spektral parametreler

Malik M.Heart rate variability Standarts of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use.Circulation 1996;93: 1043-1065.

Normal kişilerde kalp hızı gibi KHD de sirkadien bir ritm gösterir. Saat 06.00 ile 18.00 arasında KHD en düşük değerlere ulaşırken, gece 00.00 ile 06.00 arasında artar, 02.00 ile 06.00 arasında maksimum değerlere ulaşır(39).

KHD yaşı ile azalır, bu azalma çocuklukta başlar. Süt çocuklarında belirgin bir sempatik aktivite baskınlığı vardır. Bu baskınlık 5 ile 10. yaş arasında hızla düşer. Yapılan araştırmalarda yaşı ilerlese de sempatik ve parasempatik sistemin dengesini gösteren HF/LF oranının değişmediğini göstermektedir(40,42,43).

2001 yılında KHD parametrelerinin yaşı ve cinsiyet ile ilişkisini araştıran geniş bir çalışmada, SDNN ve SDANN'nin yaşı ile arttığı, pNN50, SDNN-i ve rMSSD'nin 1-5 yaş arasında düşük olduğu, yaşla birlikte arttığı ve 9 yaşından sonra anlamlı olarak artmadığı saptanmış. Ayrıca aynı yaş grubundaki çocuklarda, SDNN ve SDANN'nin erkek çocuklarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (44).

KHD analizinin klinik uygulamaları

Kalp hızı değişkenliği ile ilgili tüm parametreler sağlıklı kişilere kıyasla kalp hastalığı bulunanlarda belirgin olarak azalma göstermekte, bu azalma özellikle kompleks aritmi ve ani kardiyak ölüm gelişenlerde daha fazla olmaktadır. Kalp hızı değişkenliği düşük olduğunda, parasempatik/ β -sempatik sistem arasındaki dengenin bozulması, ventriküler fibrilasyon ve ani ölüme predispozisyon yaratır. Buna karşın vagal aktivite malign ventriküler taşiaritmiler için eşiği yükseltmekte ve koruyucu etki göstermektedir (38,40,42,43).

Klinik uygulamada kalp hızı değişkenliği analizinin en çok uygulandığı hasta grubu AMI geçirmiş hastalardır. Özellikle bazı parametrelerin ani ölüm riski ve ventriküler fibrilasyon riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Örneğin bir çalışmada infarkt sonrası düşük kalp hızı değişkenliği analizi olan hastaların ani ölüm riskinin 5 kat fazla olduğu gösterilmiştir (40). Kalp hızı değişkenliğinin düşük olmasının akut miyokard infarktüsü sonrasında bilinen diğer risk faktörlerinin haricinde, bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (43,47).

AMİ sonrasında saptanan KHD anomalilerinin nedeni tam olarak bilinmese de öne sürülen hipotez sinüs düğümü hücrelerinde nöronal modülasyona kısmi bir duyarsızlık gelişmesidir. AMİ sonrası hiperakut dönemde KHD analizi uygulandığında hemen her zaman sempatik sistemin göstergesi olan LF bandında yükselme ve parasempatik sistemin göstergesi olan HF bandında düşüş izlenir. İnfarktüstten 6-12 ay sonra ise sempatik/parasempatik sistemin dengesindeki düzelme LF bandının gerilemesi ve HF bandının yükselmesi ile izlenebilir (47).

Kalp hızı değişkenliği ayrıca, arteriyel hipertansiyon tanısında değerli bir yöntemdir. Yaygın kabul gören bir hipoteze göre esansiyel hipertansiyonun erken dönemlerinde sempatik sistemin aktivitesinde artış mevcuttur. Yapılan bir çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalar ile aynı yaş gurubundaki sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve hipertansiyonlu olgularda daha yüksek LF bantları ve daha düşük HF bantları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca esansiyel hipertansiyonlu hastalarda LF bandının sirkadiyen ritminin kaybolduğu belirlenmiştir(47).

KHD analizi, konjestif kalp yetersizliğinde kullanılan bir yöntemdir. Bilindiği gibi KKY ile sempatik sistemin tonus artışı birlikte gitmektedir. Yapılan bir çalışmada nedeni ne olursa olsun, kalp yetersizliğinin derecesi arttıkça LF bandındaki yükselme ve HF bandındaki azalmanın belirginleştiği gösterilmiştir. Buna karşın çok ileri kalp yetersizliği olan hastalarda sempatik sistem aktivasyonunun tüm bulguları olmasına karşın LF bandının fark edilemeyecek kadar düştüğü de gösterilmiştir. Bu durum sinüs düğümünün uzun süre, çok yoğun ve dengelenmemiş sempatik uyarı sonucu nöronal uyarıya cevapsızlık geliştirmesine bağlanmaktadır (42,47).

KHD analizinin klinikte ilk kullanım alanlarından bir diğeri diyabetik otonom nöropatinin tanısıdır. Bu konuda yapılan çalışmalar viseral nöropati seyrinde önce sempatik, daha sonra da parasempatik sistemin bozulduğunu göstermektedir. Diyabetik hastalarda KHD analizi; yatak başında RR intervali metodu, uzun süreli zaman-alan parametrelerinin kullanımı ile yada kısa süreli frekans-alan parametrelerinin kullanımı ile gerçekleştirilebilir. Diyabetik otonom nöropatinin tanısında zaman-alan parametrelerinin duyarlılığı daha yüksek olmakla birlikte, sempatik ve parasempatik sistem ayrı olarak değerlendirilmek isteniyorsa frekans-alan değerlendirmesi tercih edilmelidir (38,39,42,43,47).

Son yıllarda KHD analizinin klinik uygulamaları konusundaki en büyük gelişmeler yoğun bakım ünitelerinde kullanımı üzerine yapılan çalışmalar ile sağlanmıştır. 2000 yılından itibaren kafa travmaları ve beyin ölümü tanısında KHD analizinin kullanımı hakkında yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda ağır beyin hasarlarında KHD'nin siklik düzeninin bozulduğu, intrakranyal basınç artışı ve Glaskow koma skoru ile KHD arasında ilişki olduğu, spektral analiz ile beyin hasarının derecesinin saptanabileceği iddia edilmektedir(48,49,50)

Çalışmaların yoğunlaştığı bir diğer konu da önlenemez beyin ölümünün tanısında KHD analizinin yeridir. Şüphesiz ki beyin ölümünün erken tanısı, graft hasarlanmasını azaltacak ve organ transplantasyonunun başarısını arttıracaktır. Rapenne ve gurubunun yaptığı bir çalışmada beyin ölümü gerçekleşmeden 6 saat öncesinden itibaren, hem sempatik, hem de parasempatik sistemde ilerleyici bir düşüşün olduğu, sonrasında da bu sistemlere ait parametrelerin hiç alınmadığı gösterilmiştir. Fakat çalışmada önemli bir noktanın altı çizilmektedir. Sedasyon ve analjezi için kullanılan ilaçlar (benzodiyazepin, tiyopental, propofol...) KHD analizinde düşüşe neden olmaktadır. Bu yüzden beyin ölümünün tanısında KHD analizi duyarlılığı yüksek, özgünlüğü düşük bir yöntem olarak kabul edilmektedir. KHD analizi, kardiyak arrest sonrası serebral iskemi gibi sedasyon ve analjezi almayan hastalarda beyin ölümü tanısı için daha değerli bir yöntemdir (48,49,50,51).

Geç neonatal sepsis veya sepsis benzeri durumlarda ve erişkin sepsisinde KHD analizinin, klinik bulgular gözlenmeden önce bozulduğu gösterilmiştir. Yenidoğanlarda sepsis kliniği belirgin olmadan önce varyabilite kaybı ve deselerasyonlar tesbit edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada spektral analizde LF/HF oranının 1,5'in altında olması ile sepsis arasında istatistiksel bir anlamlılık olduğu gösterilmiştir(48). Bir diğer çalışmada ise bu oranın 1.0'ın altında olmasının anlamlı olduğu iddia edilmektedir(54). Sepsis gerek yenidoğan yoğun bakımları, gerekse de erişkin yoğun bakımlarında önde gelen bir mortalite ve morbidite sebebi olduğundan, yakın bir gelecekte KHD ile sepsisin erken tanısının mümkün olabilmesi, yoğun bakımlarda çığır açan bir gelişme olabilir(48,52,53,54).

KHD analizinin antrasiklin kardiyotoksisitesinin saptanmasındaki yeri konusunda yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. 2002 yılında Postma ve arkadaşlarının pediyatrik yaş gurubunda yaptığı çalışmada 400 mg/m^2 'den daha yüksek birikici doz doksorubisin alan hastalarda KHD'liğinin azaldığı gösterilmiş ve bu yöntemin kronik antrasiklin toksisitesinin erken saptanmasında duyarlı bir yöntem olduğu öne sürülmüştür (22,45).

Tjeerdsma ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınlanan çalışmalarında ise meme kanserli erişkin hastalarda kemoterapiden ortalama 29 ay sonra yapılan değerlendirmede hastaların tamamının asemptomatik olmasına ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının normal olmasına karşın, hastaların %85'inde KHD'de azalma saptanmış. Bu azalmanın parasempatik aktiviteyi yansıtan parametreler olan rMSSD ve pNN50'de daha belirgin olduğu bulunmuştur. Çalışma sonucunda KHD analizinin kronik antrasiklin toksisitesinin erken tanısında yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (22,46). Antrasiklin toksisitesinde KHD'nin hangi mekanizma ile bozulduğu tam olarak açıklanamamıştır. Ancak antrasiklinlerin nörotoksisiteleri olmadığından bu değişikliklerin miyosit hasarına sekonder geliştiği düşünülmektedir (46).

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA DİSRİTMİLER

Rutin fizik muayene sırasında düzensiz bir kalp ritmi saptanması sonrası çocuklar sıklıkla bir pediyatrik kardiyoloji merkezine sevkedilmektedir. Bu çocuklar kabaca üç gurup olarak ele alınabilirler: (1) selim karakterde olup ileri tetkik ve izlem gerektirmeyenler; (2) tedavi gerektirmeyen fakat uzun süreli izlem gerektirenler; (3) tedavi edilmesi gerekenler. Hastaların büyük çoğunluğu birinci gupta iken, 3. guruba giren hasta sayısı oldukça azdır.

Ritim düzensizliği saptanan bir çocukta elektrokardiyografi yapıldığında genellikle aşağıda belirtilen aritmilerde biri saptanır.(1) vagal tonusun artması ile ilişkili aritmiler, (2) erken atriyal atımlar, (3) erken ventriküler atımlar, (4) atriyoventriküler blok (60,61,62).

Vagal disritmiler

Sağlıklı çocuklarda en sık görülen aritmi tipi vagal tonus artışı nedeniyle oluşan aritmilerdir. En sık görüleni solunum fazlarında sinüs düğümünün uyarı sayısının değişmesi olarak ortaya çıkan respiratuvar disritmidir. Uyarı odağının sağ atriyum içinde yer değiştirmesi olarak tanımlanan “wandering pacemaker” sağlıklı çocuklarda görülebileceği gibi , kafa içi basınç artışında da görülebilir. Sinüs yerine atriyoventriküler kavşak uyarılarının hakim olduğu “nodal ritim” de uyku sırasında normal çocukların %40’ında saptanabilir.

Vagal disritmilere medikal yaklaşım aritmi tipine ve hastanın semptomatik olup olmamasına göre değişir. Eğer hastada çarpıntı, senkop veya pre-senkop atakları mevcutsa yada devamlı kavşak ritmi izleniyorsa bu hastalara 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu ve egzersiz testi uygulanmalıdır. Hayatın ilk aylarında bradikardi atakları ile giden sinüs aritmileri dikkatli izlem gerektirir. Bu hastalar genellikle yenidoğan servislerinde bradikardi atakları ve apneleri saptanan term yenidoğanlardır. Kalp hızı ve solunum paterni hafif uyarı ile düzelir. Bu aritmilerin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte “otonomik immatürasyon” en çok üstünde durulan görüştür(60,62).

Erken atriyal vurular

Olması gerekenden daha erken gelen bir P dalgası olarak tanımlanır. Ardından gelen QRS kompleksi genel olarak normal morfolojilidir. Ancak normal ileti sisteminin refrakter olduğu bir dönemde ventriküle ulaşırsa geniş bir QRS oluşturabilir. Ektopik odak atriyumun alt kısımlarında ise D₂ derivasyonunda negatif bir p dalgası, atriyumun üst kısımlarında ise pozitif bir p dalgası saptanır. Kompansatuar duraklama tam değildir, nadiren prematür p dalgasını bir QRS kompleksi izlemez (iletilmemiş erken atriyal vuru).

Çocukluk çağında, özellikle 24 saatlik holter EKG monitorizasyonunda %20 gibi bir sıklıkta saptanabilir. Hastada eğer supraventriküler taşikardi düşündürecek semptomlar yok ise ileri tetkik ve tedavi gerektirmezler. Erken atriyal vurular sıklıkla sağlıklı

çocuklarda görülür ise de hipertiroidi, miyokardit ve semptomimetik ilaçlar bu disritmiye zemin hazırlayabilir(60,61,62).

Erken ventriküler vurular

EKG’de normal ventriküler atımlardan farklı, geniş morfolojili QRS kompleksleri olarak izlenirler. Önlerinde p dalgası yoktur ve QRS kompleksini izleyen T dalgasının vektörel yönü QRS dalgasının tersidir. Ventrikül dokusunun herhangi bir yerinden kaynaklanabilirler. Ektopilerin tamamı aynı morfolojide ve kendilerinden önceki QRS komplekslerine uzaklıkları eşitse ünifokal, farklı morfoloji ve uzaklıkta iseler multifokal olarak adlandırılırlar. Kompansatuar duraklama genellikle tamdır.

Ventriküler erken vurular, atriyal erken vurular gibi sık rastlanılan disritmilerdir. 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu kullanılarak yapılan çalışmalarda çocukluk çağında erken ventriküler vuru sıklığının %5-10 arasında değiştiği saptanmıştır. Yenidoğanlarda ise %33 gibi çok daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Mitral kapak prolapsusu olan çocuklarda erken ventriküler vuru sıklığı %10 olarak bildirilmektedir. Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, uzun QT sendromu ve miyokardit erken ventriküler vuru sıklığının arttığı hastalıklardır. Ayrıca katekolamin, teofilin, kafein, amfetamin ve dijital intoksikasyonları da ventriküler erken vuruların nedeni olabilir.

Kalp hastalığı olmayanlarda ventriküler erken vuru selim olarak değerlendirilebilir ve tedavi önerilmez. Bu gruptaki hastaların büyük kısmında yaş büyüdükçe ventriküler ektopi oranları azalır. Ancak daha ciddi aritmilere dönüşme olasılığına karşı izlem önerilir.

Arka arkaya iki kez gelen, multifokal olan, egzersizle artan, senkop yada pre-senkoba yol açan, hasta tarafından hissedilen ve diğer kalp hastalıkları ile birlikte bulunan ventriküler ekstrasistollerde 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu, egzersiz testi ve transtelefonik EKG gibi ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir. Kötü huylu olabilecek ventriküler ekstrasistollerde nadir olmayarak elektrolit dengesizliği, hipoksi, ilaç toksisitesi, kardiyak travma, intravenöz kateter gibi başka nedenler saptanabilir.

Tedaviye öncelikle disritmiye neden olabilecek diğer faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla başlanır. Elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi, yeterli oksijenizasyonun sağlanması, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan subklavyen

kateterlerin doğru lokalizasyonda olmasının sağlanması veya çıkarılması, intoksikasyonların saptanması ve tedavisi anti-disritmik tedavinin ilk basamağıdır. Ventriküler erken vuru ile uzun QT sendromu birlikteliği bilindiğinden ventriküler ektopisi olan tüm hastalarda standart 12 derivasyonlu bir EKG çekilmeli ve QT mesafesi hesaplanmalıdır. İlaç tedavisi gereksinimine gerekli incelemeler tamamlandıktan sonra karar verilir(60,61,62).

Atrioventriküler bloklar

1.derece AV blok: PR mesafesinin hastanın yaş ve kalp hızına göre belirlenen limitlerin üstünde olmasıdır. Uyarının atrioventriküler düğümden geçişinde anormal bir gecikmeden kaynaklanmaktadır. Tamamen sağlıklı çocuklarda görülebileceği gibi, akut romatizmal ateş, kardiyomiyopatiler, kalp cerrahisi sonrası, dijital toksisitesi, atriyal septal defekt ve Ebstein anomalisi gibi doğumsal kalp hastalıklarında da görülebilir. Birinci derece AV blok semptoma neden olmaz ve hemodinamik değişiklik yaratmadığından tedavi gerektirmez.

2.derece AV blok: Mobitz tip-1(Wenckebach fenomeni), Mobitz tip-2 ve yüksek dereceli AV blok olarak 3 grupta incelenir.

Mobitz tip-1: PR mesafesindeki artış bir QRS kompleksinin düşmesine kadar devam eder. Bu tip AV blok tamamen sağlıklı çocuklarda görülebileceği gibi miyokardit, kardiyomiyopati, miyokard infarktüsü, kalp cerrahisi sonrası ve dijital intoksikasyonunda da görülebilir. Sağlıklı çocuklarda yapılan 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu çalışmalarında, Mobitz tip-1 2. derece AV blok sıklığı %3 olarak verilmektedir.

Mobitz tip-2: PR mesafesinde ilerleyici bir uzama olmaksızın bir p dalgasının ventriküle iletilmemesidir. Ya hep ya hiç durumu söz konusudur. Atrioventriküler ileti ya tamamen normaldir ya da hiç yoktur.

Yüksek dereceli AV blok: Her iki, üç veya dört p dalgasının ancak bir tanesinin ventriküle iletilmesiyle 2:1, 3:1 veya 4:1 gibi yüksek dereceli AV bloklar oluşur.

Mobitz tip-2 ve yüksek dereceli 2. derece AV bloklara neden olan hastalıklar tip-1'e neden olanlarla aynıdır. Fakat bu tip bloklar tip-1'e nazaran daha ciddidir ve ileri tetkik gerektirirler.

MATERYAL ve METOD

Hastalar ve Kontrol gurubu

Çalışmamıza İ.Ü.İ.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim dalı tarafından yatarak tedavi edilen 15 hasta alındı. Kontrol gurubu olarak benzer yaş gurubu ve cinsiyet dağılımındaki 15 sağlıklı çocuk alındı. Her iki grupta da ailelere gerekli bilgiler verilerek katılım için onayları alındı. Çalışma İ.Ü.İ.T.F Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve uygunluğu onaylandı (02/07/2003-408).

Hasta gurubu Temmuz- Ekim 2003 tarihleri arasında İ.Ü.İ.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim dalı servisinde yatarak tedavi gören ve tedavi protokolü gereği antrasiklin gurubu kemoterapötik alacak hastalardan oluşturuldu.

Hasta gurubumuz, kendi içinde ilk kez antrasiklin gurubu kemoterapötik alacak olan hastalar ve daha önce antrasiklin almış olan hastalar olmak üzere iki gruptan oluşmaktaydı. 15 hastadan 8 tanesi ilk kez kemoterapi alacak gurubu, 7'si daha önce antrasiklin tedavisi almış olan gurubu oluşturmaktaydı. İlk kez antrasiklin kemoterapisi alacak hasta gurubunun yaş ortalaması: $7 \pm 5,8$ yıl olup, 3'ü kız (%37) ve 5'i erkekti (%63). Tedavisi gereği daha önce antrasiklin almış olan grupta ise 7 hasta vardı. Bu gurubun yaş ortalaması. 7.8 ± 5.1 yıl olup, hastaların 3'ü kız (%42) ve 4'ü erkekti(%58).

Hasta gurubu için çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 0-18 yaş arası olmak
- Öncesinde bilinen bir kardiyak sorunun olmaması
- Tedavi başlangıcında rutin olarak uygulanan bazal 12 derivasyonlu EKG ve Ekokardiyografinin normal olması
- Hastaların infüzyon alacakları gün: ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), anemi ($\text{Hb}<10$ gr/dl), hipokalemi ($\text{K}<3,5$ meq/lt) ve ağırlı işlemler (intratekal uygulama, kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi...) olmaması.
- Hastalarda intrakranyal basınç artışına neden olabilecek hastalıklar ve tiroid fonksiyon bozukluğu bulunmaması.
- Hastanın ve ailesinin çalışmaya katılmayı kabul etmeleri,

Hasta gurubu için çalışmaya alınmama kriterleri:

- Aile veya hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- Hastanın vital parametrelerinin yada psikolojik durumunun monitorizasyonu tolere edemeyecek durumda olması
- Hastanın antrasiklin alması gereken gün: ateş, anemi, hipokalemi gibi aritmilere zemin hazırlayabilecek durumların olması
- Öncesinde bilinen bir kardiyolojik sorunu olması yada tedavi başında uygulanan EKG ve Ekokardiyografide anomali saptanması,

olarak belirlendi.

Bu hastaların tüm tedavileri, İ.Ü.İ.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim dalı tarafından planlandı. Çalışmaya katılan hastaların tedavileri hakkında direkt yada indirekt olarak hiçbir telkinde bulunulmadı. Antrasiklin tedavilerinin dozu, infüzyon şekli, infüzyon süresi, hangi preparatın seçileceği, tedavinin ertelenmesi kararları tamamen servis sorumluları tarafından alındı.

Yöntem

Çalışmaya dahil olan hastalara antrasiklin tedavisi alacakları günün öncesinde 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu uygulandı ve bazal kayıtları elde edildi. Bu hastalara antrasiklin tedavisi alacakları gün ilacın infüzyonu başlamadan bir saat öncesinden itibaren tekrar 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu yapıldı. Kontrol gurubuna ise bir kez 24 saatlik holter monitorizasyonu uygulandı.

Hasta ve kontrol gurubunun kayıtları İ.Ü.İ.T.F Kardiyoloji A.B.D Holter laboratuvarına ait Marquette serisi 8000 laser Holter SXP serisi cihazlar kullanılarak yapıldı. 24 saatlik kaydın tümünün değerlendirilmeye uygun olması gerekiyordu. Elektrodların temassızlığı yada çocuğun tolere edememesi nedeniyle eksik kalan kayıtlar değerlendirmeye alınmadı. Elde edilen tüm holter kayıtlarından maksimum kalp hızı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, supraventriküler ektopi sayısı, ventriküler ektopi sayısı hesaplandı.

Antrasiklin infüzyonunun aritmojeniteyi artırıp artırmadığının incelenmesi amacıyla holter kayıtlarından birer saatlik aralıklar ile aritmi dökümü alındı. Her hasta için antrasiklin aldığı gün, infüzyonu hangi saatler arasında aldığı kaydedildi. Kayıtlar değerlendirilirken bu saatler arasında izlenen aritmilerin gün boyu saptanan aritmilere oranı hesaplandı. Bu oranları istatistiksel olarak değerlendirebilmek amacıyla hasta gurubunun tedavi öncesi kayıtlarından da aynı hesaplama yapıldı. Son olarak kontrol gurubunda da bu saatler arasında izlenen aritmilerin tüm güne olan oranı hesaplandı.

Hasta ve kontrol gurubundan elde edilen 24 saatlik holter monitorizasyonu kayıtları aynı zamanda Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) analizi için kullanıldı. Tüm guruplarda zaman-alan ve frekans-alan değişkenleri hesaplandı. KHD parametreleri gece gündüz değişiminden belirgin derecede etkilendiğinden gece (23.00-07.00) ve gündüz (07.00-23.00) kayıtları ayrı olarak değerlendirildi. Frekans- alan parametreleri kısa süreli kayıtlarda daha doğru bilgiler sağladığından gündüz bir saatlik (18.00-19.00) ve gece bir saatlik (04.00-05.00) kayıtlar ayrıca değerlendirilerek yüksek frekans alanının düşük frekans alanına oranı (HF/LF) hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM uyumlu bilgisayarlarda SPSS for Windows release 11.0 ve Microsoft Excel 2002 programları kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan veriler ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon Rank-Sum testleri ile değerlendirildi. %95 güvenlik aralığında $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Klinik özellikler

Çalışmamızda elde ettiğimiz verileri 2 grupta topladık. Birinci grup hasta gurubumuzu oluşturmakta idi. Bu grup, grup Ia ve grup Ib olarak iki alt guruba ayrıldı. Grup Ia'da hastaların tedavi öncesi bazal kayıtları, grup Ib'de ise hastaların antrasiklin infüzyonu aldıkları günlük kayıtları bulunuyordu. İkinci grup sağlıklı çocuklardan oluşturulan kontrol gurubunun tek günlük kayıtları idi.

15 hastanın 8 tanesi erkek (%60), 6 tanesi kızdı (%40). Kontrol gurubundaki 15 hastanın da aynı şekilde 8'i erkek, 6'sı kızdı. Hasta gurubunun yaşları 2-16 yıl arasında değişmekte idi, gurubun yaş ortalaması: $7,4 \pm 5,3$ yılı. Kontrol gurubunun yaşları 1-14 yıl arasında değişiyordu, gurubun yaş ortalaması: $7,3 \pm 4,2$ yıl idi. Hasta ve kontrol gurupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark yoktu.

Kalp hızı değişkenliği analizi

Kalp hızı değişkenliği analizi, otonom sinir sisteminin gece ve gündüz arasındaki değişimlerden etkilenir. Bu yüzden, kayıtlar gece ve gündüz saatlerinde ayrı olarak değerlendirildi. Frekans- alan parametreleri kısa süreli kayıtlarda daha doğru olarak değerlendirilebileceğinden dolayı, bu parametreler gündüz ve gece ayrıca yapılan birer saatlik kayıtlardan elde edildi.

Hasta gurubunun tedavi öncesi değerleri, tedavi sırasındaki değerleri ve kontrol gurubunun değerleri aşağıda belirtilen parametreler açısından karşılaştırıldı.

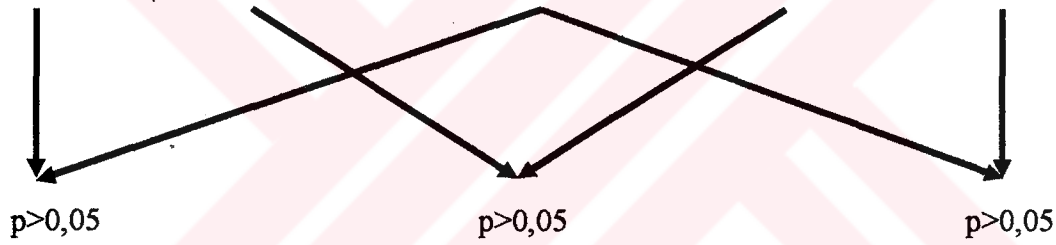
- *Gündüz ortalama NN değerleri*
- *Gündüz SDNN değerleri*
- *Gündüz SDNN-i değerleri*
- *Gündüz SDANN-i değerleri*
- *Gündüz r-MSSD değerleri*
- *Gündüz pNN50 değrleri*
- *Gündüz HF/LF oranı*

- *Gece ortalama NN değerleri*
- *Gece SDNN değerleri*
- *Gece SDNN-i değerleri*
- *Gece SDANN-i değerleri*
- *Gece r-MSSD değerleri*
- *Gece pNN50 değerleri*
- *Gece HF/LF oranı*

Gündüz ortalama NN değerleri

KHD analizinde ortalama NN değeri; ortalama siklus uzunluğunun ifadesidir ve milisaniye (ms) olarak birimlendirilir. Hasta gurubunun tedavi öncesi ortalama siklus uzunluğu değerleri: $574 \pm 79,9$ ms, hasta gurubunun tedavi sırasındaki ortalama siklus uzunluğu değerleri: $594 \pm 85,6$ ms ve kontrol gurubunun ortalama siklus uzunluğu değerleri: $591 \pm 55,8$ ms idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun gündüz ortalama siklus uzunluğu değerleri Ek Tablo 4,6 ve 8'de verilmiştir.

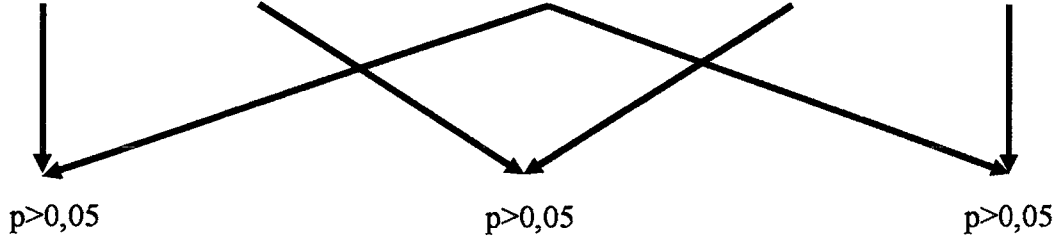
Gündüz ortalama NN değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$574 \pm 79,9$ ms	$594 \pm 85,6$ ms	$591 \pm 55,8$ ms



Gündüz SDNN değerleri

SDNN tüm siklus uzunluklarının standart sapmasının ifadesidir ve birimi milisaniye (ms) dir. Hasta gurubunun tedavi öncesi SDNN değerleri: $99,4 \pm 37,5$ ms, hasta gurubunun tedavi sırasındaki SDNN değerleri: $99,7 \pm 45,9$ ms ve kontrol gurubunun SDNN değerleri: $98,2 \pm 24,8$ ms idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun ortalama siklus uzunluklarının standart sapması değerleri Ek Tablo 4,6 ve 8'de verilmiştir.

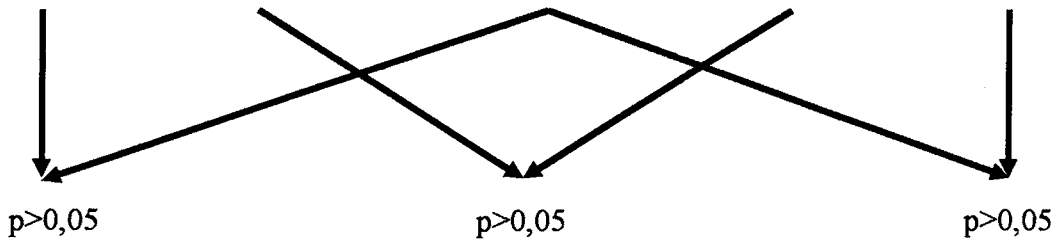
Gündüz SDNN değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
99,4±37,5 ms	99,7±45,9 ms	98,2 ± 24,8



Gündüz SDNN-i değerleri

SDNN-i (SDNN indeksi) değeri her 5 dakikalık süredeki NN aralıklarının standart sapmalarının ortalamasının ifadesidir ve birimi milisaniyedir. Hasta gurubunun tedavi öncesi kayıtlarından elde edilen gündüz SDNN-i değerleri: 84,2±40 ms, Hasta gurubunda tedavi sırasında saptanan ortalama gündüz SDNN-i değerleri: 60±34,7 ms, kontrol gurubunda elde edilen gündüz SDNN-i değerlerinin ortalaması ise: 78± 21 ms idi. Guruplar arasındaki SDNN-i değer farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol guruplarının SDNN-i değerleri Ek Tablo 4,6 ve 8’de verilmiştir.

Gündüz SDNN-i değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
84,2±40 ms	60±34,7 ms	78±21 ms



Gündüz SDANN değerleri

SDANN değeri, her 5 dakikalık siklus sürelerinin ortalamalarının standart sapmasının ifadesidir ve birimi milisaniyedir. Hasta gurubunun tedavi öncesi, SDANN değerlerinin ortalaması: 84,2±40 ms, hasta gurubunun tedavi sırasındaki SDANN

değerleri ortalaması: $76 \pm 36,7$ ms, ve kontrol gurubunun SDANN değerlerinin ortalaması: 78 ± 21 ms idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun ortalama siklus uzunlularının standart sapması değerleri Ek Tablo 4,6 ve 8’de verilmiştir.

Gündüz SDANN değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$84,2 \pm 40$ ms	$76 \pm 36,7$ ms	78 ± 21 ms

$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$

Gündüz r-MSSD değerleri

r-MSSD değeri, NN aralığı etrafındaki değişimlerin kareleri toplamının karekökünü ifade eder ve birimi milisaniyedir. Hasta gurubunun tedavi öncesi r-MSSD değerleri ortalaması: $61,3 \pm 39,8$ ms, hasta gurubunun tedavi sırasındaki r-MSSD değerlerinin ortalaması: $60,3 \pm 42,2$ ms ve kontrol gurubunun r-MSSD değerlerinin ortalaması: $44,6 \pm 17,6$ ms idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun gündüz r-MSSD değerleri Ek Tablo 4,6 ve 8’de verilmiştir.

Gündüz r-MSSD değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$61,3 \pm 39,8$ ms	$60,3 \pm 42,2$ ms	$44,6 \pm 17,6$ ms

$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$

Gündüz PNN50 değerleri

PNN50 değeri, her iki NN aralığı arasında 50 milisaniyeden fazla değişim gösterenlerin sayısının tüm NN aralığı sayısına oranını ifade eder. Hasta gurubunun tedavi öncesi gündüz PNN50 değerlerinin ortalaması: $\%13,7 \pm 11$, hasta gurubunun tedavi sırasındaki gündüz PNN50 değerlerinin ortalaması: $\%17,9 \pm 14,5$ ve kontrol gurubunun gündüz PNN50 değerlerinin ortalaması: $\%13,2 \pm 6,8$ idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun PNN50 değerleri Ek Tablo 4,6 ve 8'de verilmiştir.

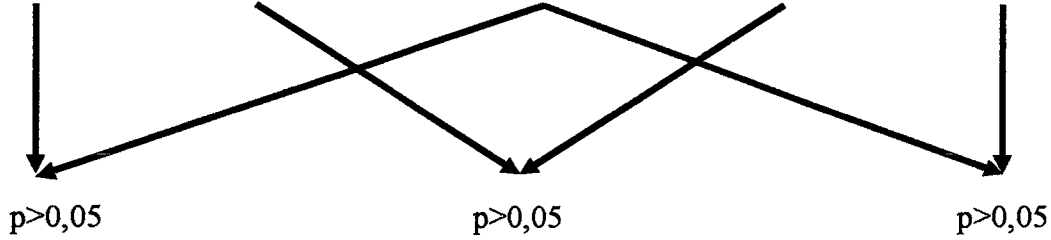
Gündüz PNN50 değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$\%13,7 \pm 11$	$\%17,9 \pm 14,5$	$\%13,2 \pm 6,8$

$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$

Gündüz HF/LF oranları

Frekans- alan parametreleri olan HF: yüksek frekans alanını (0,15- 0,40 Hz), LF ise düşük frekans alanını (0,04- 0,15 Hz) ifade eder. Her iki parametrenin de birimi ms^2 'dir. Hasta gurubunun tedavi öncesi HF/LF oranlarının ortalaması: $1,37 \pm 1,26$, hasta gurubunun tedavi sırasındaki HF/LF oranlarının ortalaması: $1,04 \pm 0,73$ ve kontrol gurubunun ortalaması: $0,77 \pm 0,47$ idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun gündüz HF/LF değerleri Ek Tablo 4,6 ve 8'de verilmiştir.

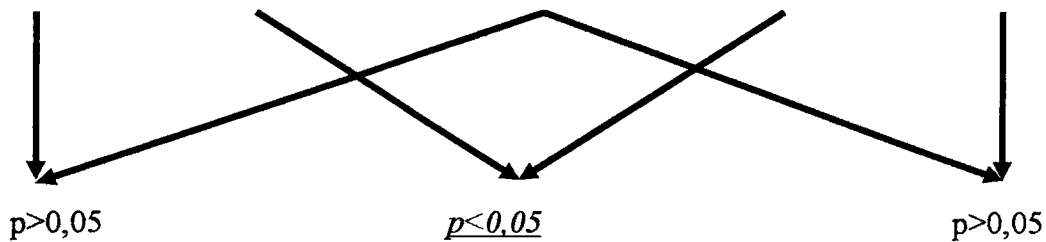
Gündüz HF/LF oranları		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
1,37±1,26	1,04±0,73	0,77±0,47



Gece ortalama NN değeri

Çalışmamızda hasta gurubunun tedavi öncesi gece ortalama siklus uzunluğu değerlerinin ortalaması: 650 ± 133 ms, tedavi alınan günde gece ortalama siklus uzunluğu değerlerinin ortalaması: 730 ± 144 ms ve kontrol gurubunun gece ortalama siklus uzunluğu değerlerinin ortalaması: 751 ± 87 ms idi. Bu sonuçlar istatikselsel olarak değerlendirildiğinde hasta gurubunun tedavi öncesi değerleri ile kontrol gurubu arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$). Hasta gurubunun ilaç aldığı günün gecesi ile kontrol gurubu yada hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun gece ortalama siklus uzunluğu değerleri Ek Tablo-5,7 ve 9'da verilmiştir.

Gece ortalama NN değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
650 ±133 ms	730±144 ms	751± 87 ms



Gece SDNN değerleri

Çalışmamızda, hasta gurubunun tedavi öncesi gece SDNN değerlerinin ortalaması: $89 \pm 44,5$ ms, hasta gurubunun tedavi aldıkları günün gecesinde SDNN değerlerinin ortalaması: 113 ± 49.2 ms ve kontrol gurubunun gece SDNN değerlerinin ortalaması: 104 ± 30 ms idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki kayıtları kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta gurubunun tedavi öncesi kayıtları ile tedavi sırasındaki kayıtları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmakta idi. Hasta ve kontrol gurubunun gece ortalama siklus uzunlularının standart sapması değerleri Ek Tablo-5,7 ve 9'da verilmiştir.

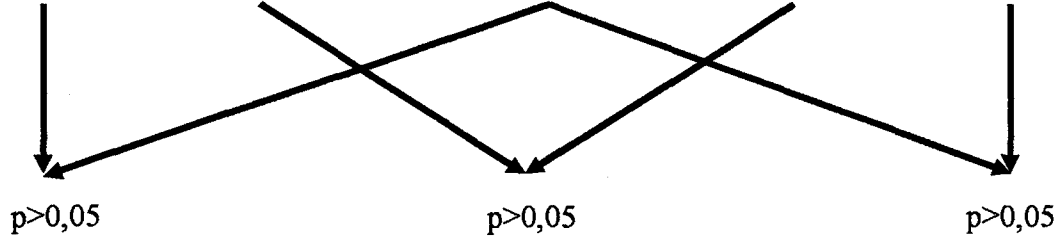
Gece SDNN değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$89 \pm 44,5$ ms	113 ± 49.2 ms	104 ± 30 ms

$p < 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$

Gece SDNN-i değerleri

Hasta gurubunun tedavi öncesi kayıtlarından elde edilen gece SDNN-i değerlerinin ortalaması: $66 \pm 33,5$ ms, hasta gurubunda tedavi sırasında saptanan gece SDNN-i değerlerinin ortalaması: $78,4 \pm 39,3$ ms ve kontrol gurubunda elde edilen gece SDNN-i değerlerinin ortalaması ise: $79,3 \pm 27,6$ ms idi. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol guruplarının gece SDNN-i değerleri Ek Tablo-5,7 ve 9'da verilmiştir.

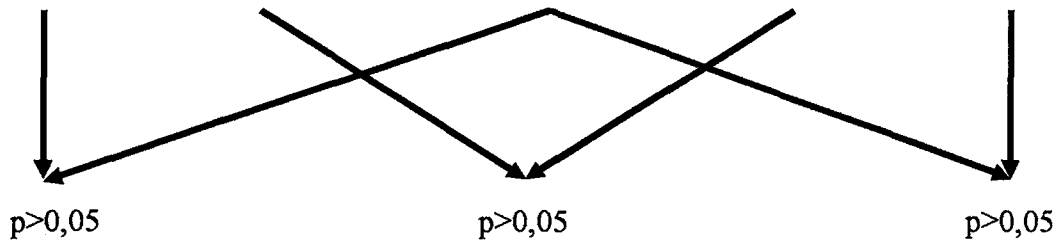
Gece SDNN-i değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
66±33,5 ms	78,4±39,3 ms	79,3±27,6 ms



Gece SDANN değerleri

Hasta gurubunun tedavi öncesi, gece SDANN değerlerinin ortalaması: 60,3±31,2 ms, hasta gurubunun tedavi sırasındaki gece SDANN değerlerinin ortalaması: 72±34,8 ms ve kontrol gurubunun, gece SDANN değerlerinin ortalaması: 59,8 ± 20,1 ms idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde guruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun gece ortalama siklus uzunlularının standart sapması değerleri Ek Tablo-5,7 ve 9'da verilmiştir.

Gece SDANN değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
60,3±31,2 ms	72±34,8 ms	59,8 ± 20,1 ms



Gece r-MSSD değerleri

Çalışmamızda, hasta gurubunun tedavi öncesi gece r-MSSD değerlerinin ortalaması: 60±41,5 ms, hasta gurubunun tedavi alınan günün gecesinde r-MSSD değerlerinin ortalaması: 81,2±46 ms ve kontrol gurubunun gece r-MSSD değerlerinin

ortalaması: 75 ± 38 ms idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun gece NN intervalı etrafındaki değişimlerin kareleri toplamının karekökü değerleri Ek Tablo-5,7 ve 9'da verilmiştir.

Gece r-MSSD değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$60 \pm 41,5$ ms	$81,2 \pm 46$ ms	75 ± 38 ms

$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$

Gece pNN50 değerleri

Çalışmamızda hasta gurubunun tedavi öncesi gece pNN50 değerlerinin ortalaması: $\% 21,3 \pm 19,3$, hasta gurubunun tedavi sırasındaki gece pNN50 değerlerinin ortalaması: $\% 25,5 \pm 21,2$ ve kontrol gurubunun gece pNN50 değerlerinin ortalaması: $\% 35 \pm 16,3$ idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta gurubunun tedavi öncesi değeri ile kontrol gurubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastaların tedavi aldıkları günün gecesi ile kontrol gurubunun gece değerleri yada hastaların tedavi öncesi kayıtları ile tedavi aldıkları günün gecesinin pNN50 değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Hasta ve kontrol gurubunun pNN50 değerleri Ek Tablo-5,7 ve 9'da verilmiştir.

Gece PNN50 değerleri		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$\% 21,3 \pm 19,3$	$\% 25,5 \pm 21,2$	$\% 35 \pm 16,3$

$p > 0,05$ $p < 0,05$ $p > 0,05$

Gece HF/LF oranları

Çalışmamızda, hasta gurubunun tedavi öncesi gece HF/LF oranlarının ortalaması: $1,2 \pm 0,53$, hasta gurubunun tedavi aldıkları günün gecesinde hesaplanan HF/LF oranlarının ortalaması: $0,9 \pm 0,57$ ve kontrol gurubunun ortalaması: $1,9 \pm 0,85$ idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, hastaların tedavi öncesinde ve tedavi aldıkları günün gecesinde saptanan HF/LF oranının kontrol gurubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüyordu. Hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki değerleri karşılaştırıldığında ise fark anlamlı değildi. Hasta ve kontrol gurubunun gece HF/LF değerleri Ek Tablo-5,7 ve9'da verilmiştir.

Gece HF/LF oranı		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$1,2 \pm 0,53$	$0,9 \pm 0,57$	$1,9 \pm 0,85$

$p > 0,05$
 $p < 0,05$
 $p < 0,05$

Hasta gurubu daha öncesinde antrasiklin alımı, ventriküler ektopi varlığı yada cinsiyetin KHD parametrelerine etkisi açısından değerlendirildi. Tüm bu değişkenler ile KHD'de herhangi bir parametre arasında, istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu

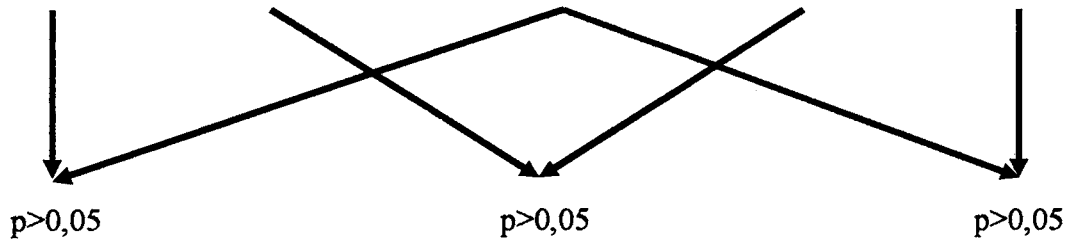
Aşağıda belirtilen parametreler hasta gurubunda tedavi öncesi ve tedavi sırasında yapılan kayıtlardan, kontrol gurubunda ise tek kayıttan derlenmiştir.

- *Maksimum kalp hızı*
- *Minimum kalp hızı*
- *Ortalama kalp hızı*
- *Supraventriküler ektopi sayısı*
- *Ventriküler ektopi sayısı*
- *İnfüzyon sırasındaki supraventriküler ektopi oranı*
- *İnfüzyon sırasındaki ventriküler ektopi oranı*

Maksimum kalp hızı

Çalışmamızda hasta gurubunun tedavi öncesi maksimum kalp hızı $167,7 \pm 24,2/\text{dk}$, tedavi alınan günde ise $170,5 \pm 26,7/\text{dk}$ olarak saptandı. Kontrol gurubumuzun maksimum kalp hızı ise $169,8 \pm 15,6/\text{dk}$ idi. Hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki maksimum kalp hızı değerleri kendi arasında ve kontrol gurubunun değerleri ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol gurubunun maksimum kalp hızı değerleri Ek Tablo-1,2 ve 3'te verilmiştir.

Maksimum kalp hızı sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$167,7 \pm 24,2/\text{dk}$	$170,5 \pm 26,7/\text{dk}$	$169,8 \pm 15,6/\text{dk}$



Minimum kalp hızı

Çalışmamızda hasta gurubunun tedavi öncesi minimum kalp hızı $67,2 \pm 24,7/\text{dk}$, tedavi alınan günde ise $61,8 \pm 11,3/\text{dk}$ olarak saptandı. Kontrol gurubumuzun minimum kalp hızı ise $55,1 \pm 6,5/\text{dk}$ olarak saptandı. Hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki minimum kalp hızı değerleri kendi arasında ve kontrol gurubunun değerleri ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol guruplarının minimum kalp hızı değerleri Ek Tablo-1,2 ve 3'te verilmiştir.

Minimum kalp hızı sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$67,2 \pm 24,7/\text{dk}$	$61,8 \pm 11,3/\text{dk}$	$55,1 \pm 6,5/\text{dk}$

$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$

Ortalama kalp hızı

Çalışmamızda hasta gurubunun tedavi öncesi ortalama kalp hızı $95,3 \pm 21,8/\text{dk}$, tedavi alınan günde ise $94,9 \pm 19,2/\text{dk}$ olarak saptandı. Kontrol gurubumuzun ortalama kalp hızı ise $93,3 \pm 10,5/\text{dk}$ idi. Hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki ortalama kalp hızı değerleri kendi arasında ve kontrol gurubunun değerleri ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol guruplarının ortalama kalp hızı değerleri Ek Tablo-1,2 ve 3'te verilmiştir.

Ortalama kalp hızı sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$95,3 \pm 21,8/\text{dk}$	$94,9 \pm 19,2/\text{dk}$	$93,3 \pm 10,5/\text{dk}$

$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$

Supraventriküler erken vuru sayısı

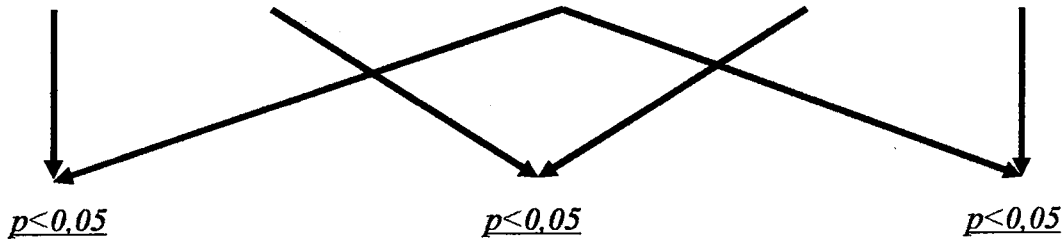
Hasta gurubununun tedavi öncesi kayıtları değerlendirildiğinde, 15 hastanın 12 tanesinde supraventriküler erken vuru (SVE) saptandı (%80), 3 hastada ise supraventriküler erken vuru izlenmedi (%20). Bu 24 saatlik kayıtlar incelendiğinde saptanan ortalama SVE sayısı: $59,3 \pm 164/\text{gün}$ idi.

Hasta gurubu antrasiklin tedavisi aldığı gün 15 hastanın 13'ünde SVE saptandı (%86), iki hastada ise 24 saatlik kayıta hiç SVE izlenmedi (%14). Bu grupta 24 saatlik kayıtlar değerlendirildiğinde saptanan ortalama SVE sayısı: $167 \pm 241/\text{gün}$ idi.

Kontrol gurubundaki 15 sağlıklı çocuktan 5 tanesinde SVE saptandı (%33). Bu grupta 24 saat boyunca saptanan SVE sayıları ortalaması: $1,5 \pm 4.1/\text{gün}$ olarak hesaplandı.

Hasta gurubununun tedavi aldığı gündeki SVE sayıları tedavi öncesi ve kontrol gurubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

Supraventriküler erken vuru sayısı sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$59,3 \pm 164/\text{gün}$	$167 \pm 241/\text{gün}$	$1,5 \pm 4.1/\text{gün}$



Guruplar, daha önce antrasiklin alımının veya yaşı SVE sayısına etkisi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Hasta ve kontrol gurubunun supraventriküler erken vuru sayıları Ek Tablo 1,2 ve 3'te verilmiştir.

Ventriküler ektopi sayısı

Hasta gurubununun tedavi öncesi kayıtlarında 24 saat süresince saptanan toplam ventriküler erken vuru (VE) sayısı ortalaması: $25,9 \pm 81,2/\text{gün}$ idi. 15 hastadan 4

tanesinde ventriküler erken vuru mevcuttu (%26). Bu hastalardan 3'ü erkek , 1'i kızdı. Tedavi öncesi ventriküler ektopisi saptanan bu hastaların yaş ortalaması: $6,2 \pm 5,2$ yıl olarak hesaplandı. 4 hastanın 2 tanesinde ventriküler taşikardi atağı saptandı. Ventriküler taşikardi atağı geçiren bu iki hasta antrasiklin aldıkları gün de daha yoğun olarak ventriküler taşikardi atağı geçirdiler.

Hasta gurubumuzdaki 15 hastanın 9 tanesinde (%60'ında) antrasiklin tedavisi aldıkları gün ventriküler ektopi saptandı. Bu 9 hastanın 4'ünde tedavi öncesi kayıtlarında da ventriküler ektopi mevcuttu. Ventriküler ektopi saptanan hastaların 6 tanesi erkek ve 3 tanesi kızdı ve yaş ortalamaları: $7.4 \pm 5,0$ yıl idi. Hasta gurubunda antrasiklin tedavisi alınan günde saptanan ortalama VE sayısı: $228,6 \pm 693/\text{gün}$ idi. Antrasiklin infüzyonu alınan günde ventriküler ektopi saptanan 9 hastanın 3 tanesinde aynı zamanda ventriküler taşikardi atağı saptandı.

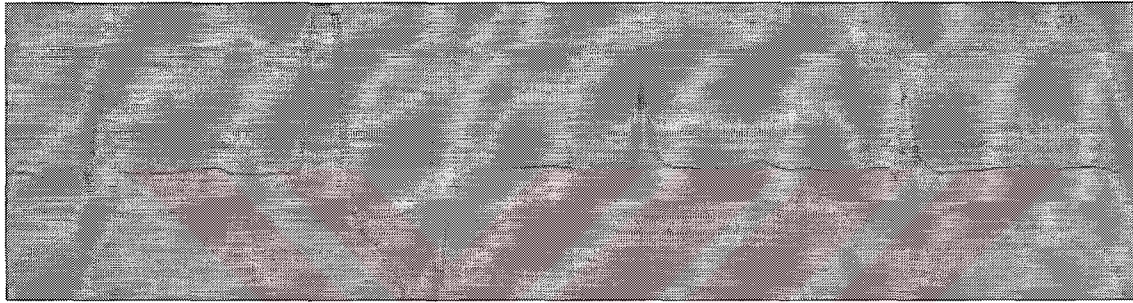
Kontrol gurubundaki 15 sağlam çocuğun ise sadece bir tanesinde ventriküler ektopi saptandı (%6). Bu hasta 3 yaşındaki bir kız idi. Kontrol gurubundaki hiçbir çocukta ventriküler taşikardi izlenmedi. Ventriküler ektopi saptanan çocukta 24 saat süresince 3 adet izole ventriküler erken vuru belirlendi. Kontrol gurubu için saptanan ortalama VE sayısı: $0,2 \pm 0,77/\text{gün}$ idi.

Hasta gurubunun tedavi aldığı günde saptanan ventriküler ektopi sayısı, hastaların tedavi öncesi kayıtlarına göre ve kontrol gurubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ancak hasta gurubunun tedavi öncesi VE sayıları kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında, iki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu.

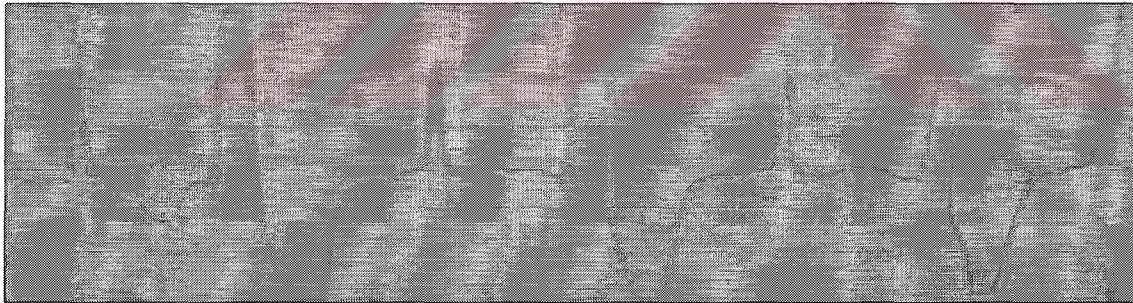
Hasta gurubumuz, öncesinde antrasiklin alımının ventriküler ektopi sayısına etkisi açısından karşılaştırıldığında; tedavi alınan gün ve tedavi öncesi kayıtlarda, antrasiklin alımının ventriküler ektopi sayısına etkisi olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Aynı şekilde yaşı ventriküler ektopi sayısı üzerine etkisi yoktu ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol gurubunun VE sayıları Ek Tablo-1,2 ve 3'te verilmiştir.

Ventriküler ektopi sayısı sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
25,9±81,2/gün	228,6±693/gün	0,2±0,77/gün

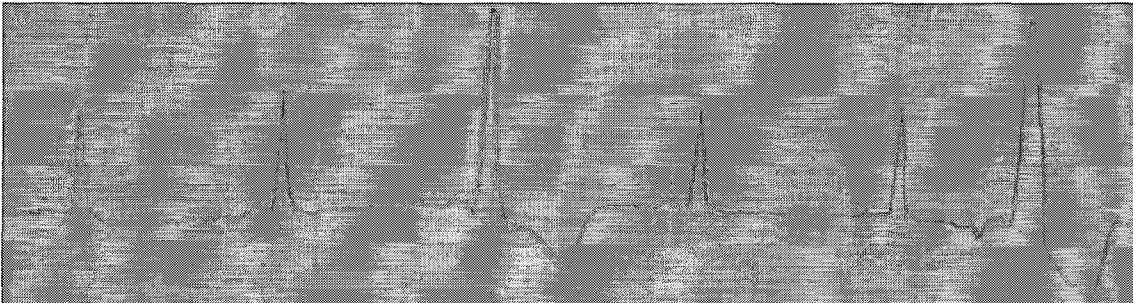
Hastalarımızda saptadığımız ventriküler ektopiler Şekil-8,9,10,11,12,13'te verilmiştir.



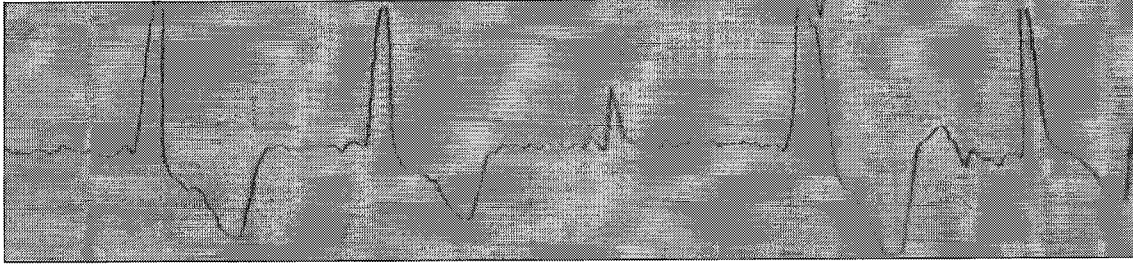
Şekil-8: İzole ventriküler erken vuru



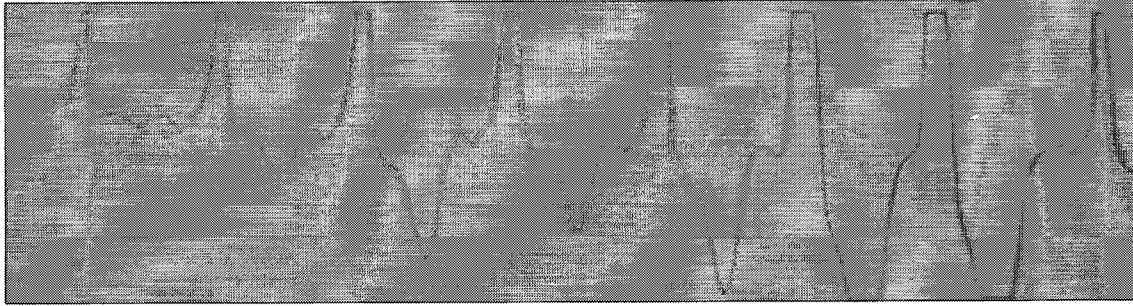
Şekil-9: Bigemine ventriküler erken vurular



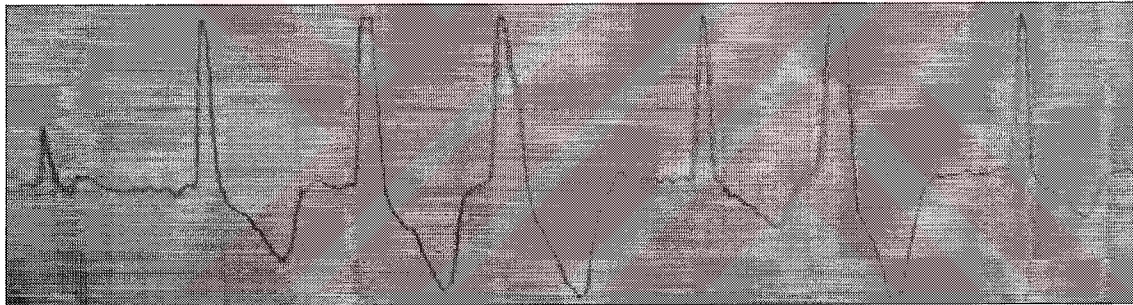
Şekil-10: Trigemine ventriküler erken vuru



Şekil-11: Couplet ventriküler vurular



Şekil-12: Ventriküler taşikardi



Şekil-13: Ventriküler taşikardi

İnfüzyon sırasında saptanan supraventriküler erken vuru oranı

Antrasiklin infüzyonu sırasında kardiyak aritmojenitenin değerlendirilmesi için her hastada antrasiklin aldığı gün infüzyonu hangi saatler arasında aldığı kaydedildi. Hastaların saatlik aritmi dökümlerinden bu saatler arasında izlenen supraventriküler erken vuru sayısının, aynı hastada gün boyu saptanan supraventriküler erken vuru

sayısına oranı hesaplandı. Bu işlem her üç guruba da uygulandı. Hastalarımızın tamamı antrasiklin infüzyonlarını 14.00-22.00 saatleri arasında almıştı.

Kontrol gurubundaki 15 hastanın 5'inde SVE saptandığı daha önce belirtilmişti. Fakat bu hastaların hiçbirinde 14.00-22.00 arasında SVE saptanmadı. Hasta gurubunun tedavi öncesi SVE oranı: $0,33 \pm 0,34$ olarak hesaplandı. Hasta gurubunun tedavi aldığı günde infüzyon sırasında saptanan SVE oranı ise $0,35 \pm 0,3$ idi.

Hasta gurubunun tedavi sırasında saptanan SVE oranları ile kontrol gurubunun SVE oranları kıyaslandığından fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı şekilde hasta gurubunun tedavi öncesi saptanan SVE oranı kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki kayıtları karşılaştırıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hasta gurubu daha öncesinde antrasiklin alımı ile infüzyon sırasında saptanan SVE oranı açısından karşılaştırıldığında; hastaların daha önce antrasiklin almış olmaları yada ilk kez antrasiklin tedavisi alıyor olmalarının tedavi sırasındaki SVE oranını etkilemediği görüldü ($p>0,05$). Aynı şekilde yaşı da SVE oranına etkisi bulunmamakta idi ($p>0,05$). Hasta ve kontrol gurubunun SVE oranları Ek Tablo1,2 ve 3'te verilmiştir.

İnfüzyon sırasında saptanan supraventriküler erken vuru oranı sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$0,33 \pm 0,34$	$0,35 \pm 0,3$	0

$p>0,05$
 $p<0,05$
 $p<0,05$

İnfüzyon sırasında saptanan ventriküler ektopi oranı

Supraventriküler erken vuru oranında olduğu gibi, hastaların antrasiklin infüzyonu sırasında ventriküler erken vurularda artış olup olmadığını değerlendirmek amacıyla bu parametre hesaplandı.

Hastaların saatlik aritmi dökümlerinden antrasiklin infüzyonu aldıkları saatler içinde izlenen ventriküler erken vuru sayısının, aynı hastada gün boyu saptanan ventriküler erken vuru sayısına oranı hesaplandı. Bu işlem her üç guruba da uygulandı.

Hasta gurubunda tedavi öncesi 15 çocuğun 4'ünde ventriküler ektopi izlenmişti. Bu gurubun VE oranı: $0,13 \pm 0,25$ idi. Hasta gurubunda antrasiklin infüzyonu alınan günde 15 hastanın 9'unda ventriküler ektopi saptanmıştı. Bu hastalarda infüzyon sırasında saptanan VE oranı: $0,41 \pm 0,42$ idi. Kontrol gurubunda ise 15 çocuğun sadece birinde 14.00-22.00 saatleri arasında ventriküler ektopi saptanmıştı. Kontrol gurubunun 14.00-22.00 saatleri arasında saptanan ventriküler ektopi oranı: $0,02 \pm 0,08$ olarak bulundu.

Hasta gurubunda infüzyon sırasında saptanan ventriküler ektopi oranı, hastaların tedavi öncesine ve kontrol gurubuna göre anlamlı düzeyde fazlaydı. Hastaların tedavi öncesi kayıtları ile kontrol gurubunun kayıtları ventriküler ektopi oranları açısından karşılaştırıldığında ise iki gurup arasında anlamlı fark bulunmuyordu.

İnfüzyon sırasında saptanan ventriküler ektopi oranı		
sonuçları		
Gurup Ia	Gurup Ib	Gurup II
$0,13 \pm 0,25$	$0,41 \pm 0,42$	$0,02 \pm 0,08$

$p < 0,05$ $p > 0,05$ $p < 0,05$

Hasta gurubu daha öncesinde antrasiklin alımı ile infüzyon sırasında saptanan VE oranı açısından karşılaştırıldığında, hastaların daha önce antrasiklin almış olmaları yada ilk kez antrasiklin tedavisi alıyor olmalarının tedavi sırasındaki VE oranını etkilemediği görüldü ($p > 0,05$).

Hasta gurubunun antrasiklin infüzyonu sırasında ve tedavi öncesi ventriküler ektopi oranları ile kontrol gurubunun aynı saatler arasındaki ventriküler ektopi oranları dökümleri Ek Tablo-1,2 ve 3'te verilmiştir.

TARTIŞMA

1947 yılında çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde Farber tarafından ilk remisyon elde edilene kadar, bu hastalıkta medyan sürvi iki aydı. 1950'lerden başlayan ve 1970'li yılların sonlarına kadar devam eden günümüz kemoterapötiklerinin gelişimi ve kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile akut lösemi tedavilerinde nisbeten yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Hiç kuşkusuz bu başarı sadece etkin kemoterapi protokollerinin değil, hastalığın moleküler temellerinin daha iyi anlaşılmasının sonucudur.

2010 yılında A.B.D'de 20-45 yaş arasındaki erişkinlerin 250'de birinin çocukluk çağı kanserlerinden tedavi görenler olacağı hesaplanmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğu antrasiklin ve/veya göğüs bölgesine radyoterapi alanlar olacaktır ki her ikisinde ilerleyici kardiyotoksik etkileri bilinmektedir. 1974-1990 yılları arasında A.B.D'de pediyatrik onkoloji gurubu tarafından tedavi edilen çocukluk çağı kanseri hastalarının %50'sinden fazlasının, antrasiklin gurubu kemoterapötikleri tedavilerinin bir döneminde kullandığı gösterilmiştir. Kuzey Amerika'daki pediyatrik kardiyomiyopati kayıtlarına göre çocukluk çağındaki kardiyomiyopatilerin %15'inden fazlasını antrasiklin tedavisi alan çocuklar oluşturmaktadır. ayrıca bazı serilerde antrasikline bağlı kardiyak toksisite nedeniyle mortalitenin %20'den fazla olduğu rapor edilmektedir (15).

1974-1990 yılları arasında pediyatrik onkoloji hastalarında hastalıksız sürvi konusunda büyük ilerlemeler sağlanmasına rağmen, ilerleyici kronik antrasiklin toksisitesi henüz üstesinden gelinebilmiş bir problem değildir ve muhtemelen tedavi görüp uzun dönem hastalıksız yaşayan insanların sayısı arttıkça bu sorun da devam edecektir (15). Çocuk hastalar, erişkinlere göre gerek beklenen yaşam sürelerinin daha fazla olması, gerekse de çocuklarda antrasiklinlerin miyokardda hücre kaybına ek olarak somatik büyümeyi de inhibe etmesinden dolayı kronik antrasiklin toksisitesi açısından daha riskli bir guruptur.

Bugün için antrasiklinler, ölümcül geç yan etkilerine rağmen bir çok kemoterapi protokolünün vazgeçilmez ilacıdır. Kardiyotoksitesitesi olmayan “ideal” antrasiklin deriveleri bulunana kadar amacımız kronik ilerleyici antrasiklin toksisitesinin önlenmesi olmalıdır.

Daha önce de belirttiğimiz gibi ne yazık ki kronik ilerleyici antrasiklin toksisitesinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Antrasiklin kardiyotoksitesitesi tanımlandığından beri tartışılan, demir ve oksijen radikalleri hipotezine ek olarak son yıllarda metabolit birikimi hipotezi ve bileşik hipotez de ortaya atılmıştır. Demir ve oksijen radikalleri hipotezinin tek görüş olarak tartışıldığı yıllar boyunca sadece, özgün olmayan EKG değişiklikleri olarak tanımlanan ve infüzyon sırasındaki ani ölümler dışında pek de ilgi uyandırmayan akut antrasiklin toksisitesi bu yeni hipotezler ile tekrar önem kazanmış ve “akut antrasiklin toksisitesi, kronik antrasiklin toksisitesinin hazırlayıcısı mıdır ?” sorusu gündeme gelmiştir.

Akut antrasiklin toksisitesi, kronik antrasiklin toksisitesinin tersine yeterince araştırılmamış bir konudur. Bu konudaki yayınların büyük kısmı erişkin hastalarda malignite tedavileri sırasında saptanan aritmileri konu alan vaka takdimleridir. Sadece birkaç çalışma erişkin hastalarda 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu kullanılarak yapılmış prospektif çalışmalardır, fakat bu çalışmalarda da hastalar sadece tedavi öncesi ve tedavi sırasında izlenen aritmiler olarak değerlendirilmiş, sağlıklı insanlarda sıklıkla görülebilecek aritmiler için bir kontrol grubu oluşturulmamıştır. Ayrıca bu çalışmalara alınan hastalar, ileri yaşı, farklı maligniteli ve aynı anda birden fazla kemoterapötik kullanan hastalar olduğundan çocuk yaş grubu için bu çalışmalar kıstas olamaz. Çocuk yaş grubunda ise daha sonra tartışılacak olan, 2002 yılında yayınlanmış bir çalışma haricinde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Kalp hızı değişkenliği analizi (KHD) 1970’li yılların sonlarından itibaren, klinikte kısıtlı bir kullanım alanı bulmuştur. Yöntemin esas yükselişi 1990’lı yıllarda başından itibaren, başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere birçok kardiyolojik hastalığın tanı ve izleminde değerli bir yöntem olduğunun gösterilmesi ile gerçekleşti. KHD analizi tıbbın diğer dallarında olduğu gibi pedyatri de, son birkaç yılda özellikle yoğun bakımlardaki kullanım alanları ile dikkati çekmektedir.

Biz çalışmamızda çocukluk çağında yeterince araştırılmamış olan akut antrasiklin toksisitesini homojen bir hasta grubu oluşturmak amacıyla, sadece yatarak kemoterapi alan ALL hastalarında ve sadece daunomisin tedavisi aldıklarında incelemeyi planladık. Akut antrasiklin toksisitesinin neredeyse tüm klinik spektrumunu aritmiler

oluşturduğundan hastalarımızı 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu ile incelemeyi planladık. Akut antrasiklin toksisitesinde karşılaşılan aritmilerin birçoğu, çocuklarda rastlantısal olarak saptanabilen aritmiler olduğundan aynı yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, tamamen sağlıklı çocuklardan oluşan bir kontrol gurubu da oluşturduk.

Çalışmamızın ilk ayağını kalp hızı değişkenliği analizi oluşturmaktaydı. Daha önce de belirtildiği gibi, KHD analizi kalp hızının ortalama kalp hızı etrafındaki değişimlerinin matematiksel olarak formüle edilmiş şeklidir. Kalp, sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin varlığında hızında büyük değişiklikler yapabilir. Kabaca yüksek bir kalp hızı değişkenliği sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin sonucudur.

Literatürde, akut antrasiklin toksisitesinin KHD analizi ile incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. KHD analizinin, kronik antrasiklin toksisitesinin erken tanısında değerli bir yöntem olduğunu savunan iki önemli çalışma mevcuttur(45,46). Tjeerdsma ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınlanan çalışmalarında, 20 meme kanserli erişkin hastada kemoterapiden ortalama 29 ay sonra yapılan değerlendirmede hastaların tamamının asemptomatik olmasına ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının normal olmasına karşın %85'inde KHD'de azalma saptanmıştır. Bu azalmanın zaman-alan incelemelerinde parasempatik aktiviteyi yansıtan parametreler olan rMSSD ve pNN50'de, frekans alan incelemelerinde ise tüm parametrelerde gerçekleştiği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda KHD analizinin kronik ilerleyici antrasiklin toksisitesinin erken tanısında yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (22,46).

Büyük ilgi uyandıran bu çalışmayı değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken noktalar ise; hasta gurubunun küçük oluşu, hastaların alınan kemoterapiler, mediyastinal radyoterapi ve tedavi sonrası geçen süre açısından standardize edilmemiş olması, kayıtlarda gece ve gündüz ayrımının yapılmamış olmasıdır.

2002 yılında Postma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, kemik tümörü nedeni ile doksorubisin almış olan ve en az iki yıldır tedavi almayan 39 erişkin hasta incelenmiştir. Hastalarda zaman-alan ve frekans-alan parametrelerinin tamamının düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca 400 mg/m²'den daha yüksek birikici doz alan hastalarda, birikici doz ile KHD parametreleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada değinilen önemli bir konu, kalp yetersizliği durumlarında ilk olarak parasempatik sisteme ait parametrelerin düştüğü, bunlar arasında da en erken HF'nin bozulduğudur(45).

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lenfoması nedeniyle tedavi gören ve remisyonda olan hastalar üzerinde yapılan ve bu hastalardaki otonomik fonksiyonları inceleyen bir

çalışmada ise, bu hastalardaki zaman-alan parametrelerinde hiçbir bozukluk olmamasına rağmen hastalarda saptanan LF/HF oranının, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir(59). Bu çalışmada, antrasiklin kardiyotoksitesine ek olarak, vinkristin ve kranyal radyoterapinin de bu anomalilere neden olabileceği iddia edilmektedir.

Bizim çalışmamızda, hasta gurubu ile kontrol gurubu KHD analizinin zaman-alan parametreleri açısından karşılaştırıldığında, hasta gurubunun tedavi öncesi gece ortalama siklüs uzunluğu değeri ve gece pNN50 değerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Bu bulgular hastalarda parasempatik tonusun azalması ve dolayısıyla KHD'nin azalması anlamına gelmektedir. Bu bulgular kronik antrasiklin toksisitesi üzerine yapılmış çalışmalar ile uyum göstermektedir(22,45,46).

Hasta ve kontrol grupları frekans-alan parametreleri açısından karşılaştırıldığında ise hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi alınan günün gecesindeki HF/LF oranlarının kontrol gurubundan anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi alınan gündeki gece HF/LF oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakta idi. Bu fark cinsiyet, ventriküler ektopi varlığı veya daha önce antrasiklin tedavisi alınmış olmasından etkilenmiyordu. Daha önce kronik antrasiklin toksisitesi üzerine yapılan bir çalışmada LH/HF oranının yükseldiği bildirilmektedir, bizim sonuçlarımızda bu çalışma ile uyumlu olarak değerlendirilebilir (59). Bizim çalışmamızda hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki HF/LF oranları arasında anlamlı fark bulunmadığından bu bulgunun antrasiklin infüzyonundan ziyade çalışma gurubunun hastalığından etkilendiği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda hasta gurubunun tedavi öncesi ile tedavi alınan günün parametreleri karşılaştırıldığında, farklılık gösteren tek parametre gece SDNN değeridir. Hasta gurubunda tedavi alınan günün gecesinde saptanan SDNN değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti. SDNN sempatik etkiyle azalmakta parasempatik etkiyle artmaktadır. Bu bulguya göre hastaların tedavi aldıkları günün gecesindeki parasempatik tonusları tedavi öncesine göre daha yüksek dolayısıyla da KHD değerleri daha yüksek idi. Fakat bu bulgu diğer zaman-alan ve frekans-alan parametreleri tarafından desteklenmiyordu. Büyük ihtimalle bu istatistiksel anlamlılık çalışma gurubunun küçük olmasından kaynaklanan rastlantısal bir bulgudur.

Hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi alınan günün gece ve gündüz kayıtları, kontrol gurubu ile cinsiyet, ventriküler ektopi varlığı ve yaş açısından karşılaştırıldığında da gruplar arasında fark bulunmuyordu.

Daha önce akut antrasiklin toksisitesini KHD analizi ile inceleyen bir çalışma olmadığından sonuçlarımızı karşılaştıracığımız bir çalışma da bulunmamaktadır. Fakat, kronik antrasiklin toksisitesi üzerine yapılan çalışmaları göz önüne alacak olursak, hasta gurubunun tedavi öncesi saptanan gece ortalama NN değeri, pNN50 değeri ve HF/LF oranlarının kontrol gurubuna göre anlamlı olarak düşük olması önceki çalışmalarla benzer bulgulardır(22,45,46).

Bizim çalışmamızda KHD analizi tedavi öncesi ve tedavi sırasında iki ayrı kayıttan yapılmış ve bu kayıtlar sağlam çocuklarla karşılaştırılmıştır. Bu sayede de parasempatik sisteme ait tonus düşüklüğünün tedavi öncesinde de varolduğu gösterilmiştir. Oysa ki kronik antrasiklin toksisitesinin incelendiği çalışmalarda bu parasempatik tonus düşüklüğünün antrasiklin toksisitesine bağlı olduğu iddia edilmektedir(45,46). Her ne kadar akut antrasiklin toksisitesi hakkındaki bu çalışma kronik antrasiklin toksisitesi için bire bir örnek teşkil etmese de kronik antrasiklin toksisitesinde saptanan parasempatik tonus azalması ilacın kardiyotoksitesini yanında, hastalığın sonuçlarından birisi de olabilir.

Çalışmamızın ikinci ayağını 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu oluşturmaktaydı. Kardiyak aritmi, akut antrasiklin toksisitesinin klinikte en sık karşılaşılan formudur. Antrasiklin gurubu kempterapötiklerin aritmojen yan etkilerinin aksiyon potansiyeli üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı bilinmektedir. 1980’li yıllarda yapılan çalışmalarda, adriyamisin yavaş içe akımı azalttığı, Qubain ile indüklenen ard depolarizasyon fazını inhibe ettiği gösterilmiştir. Kardiyak dokuda, belli bölgelerde aksiyon potansiyelinin heterojen olarak uzamasının “reentry” ve aritmi oluşumunun elektrofizyolojik temeli olduğu iddia edilmektedir(57).

James ve arkadaşlarının 3 hastaya ait vaka sunularını yayınladıkları bir çalışmada, tümü erişkin olan ve antrasiklin infüzyonu sonrası kardiyopulmoner arrest geçiren hastaların klinik özellikleri tartışılmaktadır. Akut antrasiklin toksisitesine bağlı ani ölümü ilk kez sistematik olarak ele alan bu yayında, hastaların birinde ventriküler taşikardi sonrasında ventriküler fibrilasyon saptanmış, diğer iki hastada ise elektrokardiyografik inceleme yapılamamış fakat, otopside ani ölümü açıklayabilecek; pulmoner emboli, hemoraji, kardiyomiyopati veya miyokard infarktüsü ile uyumlu bulgular saptanamamıştır(55).

Friess ve arkadaşlarının akut antrasiklin kardiyotoksitesini 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu kullanılarak araştırdıkları çalışmalarında, çeşitli maligniteleri nedeni ile doksorubisin alan ve yaş ortalamaları 52,8 yıl olan 30 hasta incelenmiştir.

Hastalarda görülen aritmiler tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak gruplanmış ve hiçbir hastada hayatı tehdit edici aritmi saptanmamıştır. Araştırmacılar çalışmanın sonunda doksorubisinin ciddi aritmileri indüklemediği sonucuna varmışlardır (56).

Steinberg ve arkadaşlarının 1987 yılında yayınlanan çalışmalarında ise yaş ortalaması 57 ± 16 yıl olan malignitelerinin tedavileri için antrasiklin infüzyonu alacak olan 29 hasta incelenmiştir. Hastalara antrasiklin infüzyonu bir saatte uygulanmış, kontrol gurubu hastaların tedavi almadıkları bir günde yapılan holter kayıtlarından oluşturulmuştur.

İnfüzyon sırasında tesbit edilen aritmi oranı: %27 iken kontrol kayıtlarında bu oran : %24 olarak bulunmuştur. İnfüzyon sonrası dönemde ensık görülen aritmi ventriküler ektopi olarak belirlenmiştir. 29 hastanın ikisinde ventriküler taşikardi atağı saptanmıştır (%7). Fakat bu ataklar hastalarda semptoma neden olmamıştır. Tedavi alınan gün ve kontrol kayıtlarında ortalama kalp hızı açısından farklılık bulunmamıştır. Hastaların yaşı, akut veya birikici antrasiklin dozları, eş zamanlı alınan diğer tedaviler, hastaların tedavi öncesi aldıkları kardiyovasküler tanıları, bazal EKG'lerinin, aritmi gelişimi açısından risk faktörü olmadıkları sonucuna varılmıştır(57).

Çocukluk çağı malignitelerinde kemoterapiye bağlı akut aritmojeniteyi araştıran tek çalışma Massin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Çalışma 5 yıllık bir sürede tamamlanmış, kemoterapiye bağlı akut aritmojenisitenin, kronik kardiyotoksisite ile ilişkisi de irdelenmiştir. Çalışmaya 33 çocuk dahil edilmiş ve bu hastalara bir kontrol 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu uygulandıktan sonra ilk doz kemoterapilerini aldıklarında infüzyon sırası ve infüzyon sonrası 24 saatlik holter EKG incelemeleri yapılmıştır. Bu 33 hastadan 16'sı lösemi, 3'ü Willms tümörü, 3'ü beyin tümörü, 3'ü lenfoma, ve 8'i diğer çocukluk çağı malignitelerinden oluşmaktaymış. 33 hastanın 14'ünün ilk kemoterapilerinde daunorubisin bulunmaktaymış(17).

Çalışmada tedavi öncesi aritmi oranı: %9, infüzyona bağlı aritmi oranı: %16 olarak bulunmuş, tedavi sonrası aritmi oranı, antrasiklin alan hastalarda: %21, diğer kemoterapötikleri alanlarda: %18 olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi bir hastada ventriküler taşikardi saptanırken, infüzyon sırasında; bir hastada 2.derece SA blok, bir hastada idioventriküler ritim, iki hasta ventriküler ektopi ve bir hastada 2. derece AV blok saptanmıştır. İnfüzyon sonrası dönemde en sık rastlanan aritminin ventriküler ektopi olduğu bildirilmektedir(17).

Sadece antrasiklin alan çocuklar değerlendirildiğinde tedavi sırasında ve tedavi sonrasında aritmi oranı: %21 bulunmuştur. Bu çalışmada dikkat çeken bir husus daha önceki çalışmalarda, akut antrasiklin toksisitesinde dal blokları için daha düşük oranlar

verilmesine rağmen bu çalışmada sinoatriyal ve atriyoventriküler blok saptanan hastaların antrasiklin alan çocuklar olmasıdır. Bu çalışmada antrasiklin alan çocukların %14'ünde infüzyon sırasında blok saptanmıştır(17).

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi kayıtları ile tedavi sırasındaki kayıtları karşılaştırılırken ayrıca, aynı yaş gurubundaki sağlıklı çocuklardan elde edilen kayıtlarla da karşılaştırıldı. Yukarıdaki çalışmada en sık görülen aritminin supraventriküler ve ventriküler ektopiler olduğu belirtilmektedir(17).

Bilindiği gibi supraventriküler ektopi çocukluk çağında %20, ventriküler ektopi ise çocukluk çağı holter analizlerinde %5-10 sıklıkta karşılaşılabilen aritmilerdir(60,61,62). Supraventriküler ve ventriküler ektopilerin değerlendirilebilmesi, tedavi öncesi veya sonrasında saptanan oranların istatistiksel anlamlılığının sınanmasında sağlıklı kontrollerdeki ventriküler ve supraventriküler ektopi sayısı önemlidir. Bizden önce yapılan erişkin çalışmalarında supraventriküler ektopi sayısı değerlendirilmemiştir (56,57), çocuklarda yapılan çalışmada ise herhangi bir saatte 10'dan fazla ektopi olması ve ard arda en az 4 atım sürmesi halinde anlamlı kabul edilmiştir(17).

Sağlıklı deneklerden oluşturulan kontrol gurubunun çalışmamıza bir diğer katkısı da infüzyon sırasında saptanan aritmi oranlarının yorumlanması noktasında oldu. Bizim çalışmamızda daunomisin infüzyon süresi 8 saat idi, Massin ve arkadaşlarının çalışmasında bu süre 1-4 saat arasında, Steinberg ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10 dakika idi. Özellikle uzun infüzyon süreleri öngörülmüşse, infüzyon sırasında sayısal olarak daha fazla aritmi saptanması mümkün olabilir. Bu yüzden çalışmamızda infüzyon sırasında aritmi sayısı değil, bu saatler sırasında saptanan aritmi oranının tüm gün saptananlara oranı değerlendirildi. Bu oranlar her üç gurup için hesaplanarak guruplar arasında karşılaştırıldı.

Çalışmamızda hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi aldığı gündeki maksimum, ortalama ve minimum kalp hızları kontrol gurubu ile bir farklılık göstermiyordu. Steinberg ve arkadaşlarının çalışmasında da tedavi öncesi ve tedavi sırasında ortalama kalp hızları değerlendirilmiş ve fark olmadığı belirtilmiştir (57).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda belirtildiği gibi supraventriküler ve ventriküler ektopiler en sık olarak saptanan aritmi tipleriydi. Hasta gurubumuzun tedavi öncesi: %80'i, tedavi alınan günde ise: %86'sında supraventriküler ektopi saptandı, kontrol gurubunda ise bu oran %33 idi. Massin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sadece herhangi bir saatte 10'dan fazla olan ve ard arda en az 4 atım gelen SVE'ler

değerlendirilmeye alındığından bu çalışmada SVE oranları düşüktür (tedavi sonrası:%3). Erişkin çalışmalarında ise SVE sayısı değerlendirilmemiştir.

Hasta ve kontrol gurubumuzda saptanan supraventriküler ektopi sayıları guruplar ikili olarak kıyaslandığında 3 gurup içinde istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların tedavi aldıkları günde SVE sayılarının fazla olması yanında tedavi öncesi kayıtlarında da kontrol gurubuna göre anlamlı fark saptanması, SVE sayılarındaki artışın sadece antrasiklin infüzyonundan değil aynı zamanda lösemiden de etkilendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kontrol gurubunda ventriküler ektopi (VE) görülme oranı: %6.6, hasta gurubunda tedavi öncesi ventriküler ektopi oranı:%26, tedavi alınan gün ise %60 bulundu. Diğer çalışmalar ile karşılaştırmak amacıyla, herhangi bir saatte >10 atım olan veya ventriküler taşikardi atağı olan hastalarımızın oranı ise tedavi öncesi: %13, tedavi alınan günde ise: %26'dır. Tedavi öncesi 2 hastada (%13) ve tedavi sırasında 3 hastada (%20) ventriküler taşikardi atağı saptanmıştı. Freiss ve arkadaşlarının çalışmalarında tedavi öncesi VE oranı %30 olarak bulunmuş, tedavi sonrası bu oran %40'a çıkmıştır. Steinberg ve arkadaşlarının çalışmalarında ise bu oran tedavi öncesi: %24, tedavi sonrası: %27'dir, bu çalışmada ki ventriküler taşikardi oranı tedavi sonrası gurup için: %7'dir. Son olarak Maassin ve arkadaşlarının çalışmalarında ise ventriküler ektopi oranı tedavi öncesi gurup için %3 ve tedavi sonrası gurup için % 12 olarak verilmiştir (17,56,57). Ventriküler ektopi oranları açısından bizim çalışmamız ile önce yapılan erişkin çalışmalar karşılaştırıldığında benzer oranlar dikkati çekmektedir.

Massin ve arkadaşlarının çocuk yaş gurubunda yaptıkları çalışmada verilen ventriküler ektopi oranlarının, bizim çalışmamızdan daha düşük olmasının nedeni bu çalışmada sadece antrasiklinler değil, tüm kemoterapötiklerin ilk doz aritmojenitelerinin değerlendirilmesi olabilir. Diğer kemoterapötiklerin akut toksisiteleri hakkında yeterli bilgi birikimimiz olmadığından bu konuda yorum yapmak güçtür (58).

Çalışmamızda dikkati çeken bir nokta hasta gurubunun tedavi öncesi VE sayıları ile kontrol gurubunda saptanan VE sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmuyorken, hastaların tedavi aldıkları günde saptanan VE sayılarının tedavi öncesi ve kontrol gurubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasıydı. Bu sonuçlara göre VE sayısının çalışma gurubunun hastalığından değil, antrasiklin infüzyonundan etkilendiği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda, tedavi aldıkları gün 15 hastadan 3'ünde ventriküler taşikardi atağı saptandı. Bu 3 hastanın 2'si erkek biri kız ve yaş ortalaması:3.6±1,1 yıldır. Hastalardan

biri ilk kez antrasiklin infüzyonu alıyorken, diğer ikisi daha önce antrasiklin infüzyonu almıştı. Hastalarımızın hiçbirinde gerek infüzyon aldıkları gün, gerekse de tedavi öncesinde çarpıntı, senkop, pre-senkop gibi şikayetler bulunmuyordu ve hastaların tedavi aldıkları günde rutin takiplerinde hemodinamik bozulma yönünde bir bulguya rastlanmadı. Hastalarımızın biri tedavisi gereği son antrasiklin dozunu almıştı, diğer iki hastamız hakkında Pediyatrik Hematoloji ve Onkoloji servis sorumlularına gerekli bilgiler verildi. Bu iki hastamızın sonraki antrasiklin infüzyonları sürekli kardiyak monitorizasyon altında uygulandı. Hastalarımızın izleminde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı.

Çalışmamızda tedavi alınan günde saptanan toplam supraventriküler ektopilerin yaklaşık %35'inin ve ventriküler ektopilerin %41'inin antrasiklin infüzyonu sırasında gerçekleştiğini saptadık. Aynı saatler arasında kontrol gurubunda saptanan aritmilerin bütün güne oranı ise sırasıyla %0 ve %2 idi. Hasta ve kontrol gurubu arasında bu oranlar açısından istatistiksel olarak fark mevcuttu. Daha önce tartışılan çalışmalarda infüzyon sırasında saptanan aritmiler bu şekilde guruplandırılmamıştır(17,56,57).

Tartışmamızın başında da değinildiği gibi antrasiklinler aritmojen etkilerini aksiyon potansiyeli üzerine yaptıkları etki ile oluşturmaktadırlar. Daunomisin kalp dokusunda çok hızlı tutulduğu dikkate alınırse akut antrasiklin toksisitesi kapsamındaki aritmilerin büyük çoğunluğunun ilacın infüzyonu sırasında gelişmesi şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızda ventriküler ve supraventriküler ektopilere predispozisyon oluşturbilecek olan yaş, cinsiyet, daha önce antrasiklin alımı gibi faktörlerin prognostik değeri olmadığı sonucuna varıldı. Steinberg ve arkadaşlarının çalışmalarında da hastalar yaş, akut ve birikici antrasiklin dozları, eş zamanlı alınan diğer tedaviler, daha önceki kardiyak hastalıkları ve bazal EKG'lerinin aritmi gelişimi açısından risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır (57).

Çalışmamızda ventriküler taşikardi atağı saptadığımız hastalarımız da dahil olmak üzere hiçbir hastamızda ciddi aritmilerde karşılaşılabilecek şikayetler yada hemodinamik bozulma saptanmadı. Antrasiklin tedavisi alan hastalarda infüzyon sırasında belirgin olarak daha fazla aritmi saptandığından ve fatal aritmisi olan hastaların çoğu zaman klinik izlem ile saptanamamasından dolayı, hastaların en azından ilacın infüzyonu sırasında kardiyak ritim monitorizasyonuna alınmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Daha önce de tartışıldığı gibi antrasiklin infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında ani ölümler uzun süredir bilinen bir konudur. Bazı otörler, antrasiklin infüzyonu sonrası

birkaç gün içindeki ani ölüm riskini: %1 olarak vermektedir(56). Bu ani ölümlerde fatal aritmiler ve daha nadiren ilaca karşı oluşan alerjik reaksiyonlar suçlanmaktadır. Bizden önceki çalışmalarda olduğu gibi biz de çalışmamızda fatal aritmilere yada herhangi bir alerjik ilaç reaksiyonuna rastlamadık (17,56,57).

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak sinoatriyal, atriyoventriküler yada dal blokları tesbit etmedik. Massin ve arkadaşları ise antrasiklin tedavisi sırasında 1 hastada sinoatriyal, 1 hastada ise atriyoventriküler blok tesbit etmişlerdi(17). Erişkin meme kanseri tedavisi sırasında Ando ve arkadaşları da hastalarının %10'unda atriyoventriküler blok, %5'inde ileri atriyoventriküler blok ve asistoli saptamışlardır (16). Bu fark erişkin yaş gurubunda iskemik kalp kalp hastalıklarından kaynaklanmış olabilir. Çocuk yaş gurubu içinse, hangi faktörlerin önemli olduğu şu an için bilinmemektedir(17).

Şüphesiz ki çalışmamızın eksiği gurubumuzdaki hasta sayısının sınırlı oluşudur. Fakat bu konuda yapılan çalışmalarda, kesin yargılara ulaşabilecek kadar büyük hasta guruplarına ulaşmak neredeyse imkansızdır. Yukarıda bahsettiğimiz ve her biri bu konuda devrim niteliği taşıyan çalışmalarda dahi ortalama hasta sayısı 30 civarındadır. Üstelik çalışmaların büyük kısmında hasta sayısını genişletmek adına; farklı maligniteleri olan, farklı kemoterapiler gören, daha öncesinde kalp hastalığı bulunan hastalar çalışmalara dahil edilmiştir. Bu durumda da çalışmaların sonuçlarının güvenilirliği konusunda farklı eleştiriler getirmek mümkündür. Bizim hasta gurubumuz küçük olmasına rağmen, olabildiğince homojen oluşturulmuş bir guruptur. Hasta ve kontrol guruplarının yaş ortalamalarının ve cinsiyet dağılımlarının eşit olmasına önem verilmiştir.

Hasta ve hasta ailesinin penceresinden bakıldığında, büyük bir fiziksel ve psikolojik çöküntü içinde olan bu insanların, tedavileri ile doğrudan ilişkili olmayan bunun gibi bilimsel çalışmalara katılma istekleri son derece düşüktür(17). Bu yüzden yüksek sayılı hasta gurupları oluşturmak yalnız bizim değil, bütün dünyadaki araştırmacıların sorunudur.

Gerek antrasiklin kardiyotoksisitesinin patofizyolojisinin tam olarak anlaşılamamış olması, gerekse de antrasiklin kardiyotoksisitesinde kalp hızı değişkenliği analizinin hangi mekanizma ile bozulduğunun bilinmemesi nedeniyle, bu yöntemin antrasiklin kardiyotoksisitesinin erken tanısında değerli olduğunu iddia etmek yerine, bu konuda daha geniş çaplı araştırmaların yapılması gerektiğini savunmak daha uygun bir yaklaşımdır.

ÖZET

Çalışmamızda, özellikle çocukluk çağı malignitelerinde yeteri kadar incelenmemiş olan bir konu olan akut antrasiklin kardiyotoksitesini 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu ve kalp hızı değişkenliği analizi ile inceledik. Bu amaçla İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji servisinde yatarak tedavi edilen 15 akut lenfoblastik lösemi hastası çalışma gurubumuzu, benzer yaş ve cinsiyet dağılımındaki 15 sağlam çocuk ise kontrol gurubumuzu oluşturdu.

Hasta gurubumuza biri antrasiklin tedavisi öncesi, diğeri ise antrasiklin tedavisi aldıkları gün infüzyondan bir saat öncesinden başlanarak toplam iki kez 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu uygulandı. Kontrol gurubuna ise bir kez 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu uygulandı.

Çalışmamızın ilk ayağını oluşturan kalp hızı değişkenliği analizi, kalp hızının ortalama kalp hızı etrafındaki değişimlerinin matematiksel olarak formüle edilmiş şeklindedir. Kabaca yüksek değerlerde saptanan bir KHD analizi sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin sonucudur. Son birkaç yılda yapılan çalışmalarda bu yöntemin kronik antrasiklin toksisitesinin erken tanısında yararlı bir yöntem olduğu belirtilmektedir. Antrasiklin kardiyotoksitesinde KHD analizinin hangi mekanizma ile azaldığı bilinmemekle birlikte, bu durumun miyokardiyal hasara sekonder geliştiği düşünülmektedir. Akut antrasiklin toksisitesinin tanısında KHD analizinin yeri konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hasta gurubumuzun gerek tedavi öncesi, gerekse de tedavi alınan günde gece saatlerinde parasempatik sisteme ait olan parametrelerde kontrol gurubuna göre anlamlı olarak düşük değerler saptadık. Bu bulgu genel olarak kronik antrasiklin toksisitesi üzerine yapılan çalışmalar ile uyumlu idi.

Hasta ve kontrol gurubunun 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu kayıtlarından, maksimum kalp hızı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, supraventriküler ektopi sayısı, ventriküler ektopi sayısı, infüzyon sırasında saptanan supraventriküler ektopi oranı ve infüzyon sırasında saptanan ventriküler ektopi oranı hesaplandı.

Hasta gurubunun gerek tedavi öncesi, gerekse de tedavi aldıkları günde saptanan supraventriküler aritmi sayı ve infüzyon sırasında saptanan SVE oranları kontrol gurubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Hasta gurubunun tedavi öncesi ve tedavi alınan gündeki kayıtları karşılaştırıldığında ise tedavi alınan gündeki supraventriküler ektopi sayılarının daha yüksek olduğu, fakat infüzyon alınan saatlerde SVE sayısının anlamlı olarak artmadığı görüldü.

Ventriküler ektopi sayı ve oranı açısından hastaların tedavi öncesi kayıtları ile kontrol gurubunun kayıtları arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Fakat hastaların tedavi aldıkları gündeki kayıtları, tedavi öncesi kayıtları ve kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında antrasiklin alınan günde anlamlı olarak daha fazla ventriküler ektopi ve infüzyon saatleri içinde daha yüksek bir ventriküler ektopi oranı varlığı dikkat çekiyordu.

Çalışmamızın 24 saatlik holter EKG analizi sonuçları değerlendirildiğinde, akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan çocuklarda antrasiklin tedavisi ile ilişkisiz olarak yaşitlarına göre supraventriküler ektopi sayısının anlamlı olarak artmış olduğu sonucuna vardık. Sonuçlarımız ventriküler ektopi sayısı ve infüzyon saatlerindeki ventriküler ektopi oranları açısından değerlendirildiğinde ise, hastalarımızın antrasiklin aldıkları günde saptanan yüksek ventriküler ektopi sayı ve oranlarının hastalıkları ile değil antrasiklin infüzyonu ile ilişkili olduğunu belirledik.

Çalışmamızda hastalarımızın tamamen asemptomatik olmalarına ve antrasiklin infüzyonu alınan gündeki takiplerinde hemodinamik bir bozulma saptanmamasına karşın hastalarımızın %20'sinde ventriküler taşikardi atağı saptandı. Ayrıca hastalarımızda saptadığımız diğer ventriküler aritmilerde ilacın infüzyonunun yapıldığı saatlerinde anlamlı olarak artmaktaydı. Çalışmamızın sonucunda antrasiklin alan hastalara en azından infüzyonun yapıldığı saatlerde kardiyak monitorizasyon yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Daha öncede belirtildiği gibi hem akut, hem de kronik antrasiklin toksisitesinin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda bazı araştırmacılar akut antrasiklin toksisitesinin kronik antrasiklin toksisitesine zemin hazırlayabileceği tezini savunmaktadırlar. Belki de akut antrasiklin kariyotoksitesisi hakkındaki bilgi birikimi arttıkça sonuçları ölümcül olabilen kronik antrasiklin toksisitesinin etyopatogenezinin ve korunma yollarının anlaşılması mümkün olabilecektir. Çalışmamızın bu konudaki çabalara küçük bir katkı sağlayabilmesini umarız.

Kaynaklar

- 1.Ağaoğlu L.Neoplastik Hastalıklar.In:Neyzi O, Ertuğrul T ,eds. Pediatri. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1103-1114.
- 2.Biner B. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Erken ve Geç Dönem Antrasiklin Kardiyotoksitesinin Tanısında Kardiyak Troponin T ve Ekokardiyografi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pedyatrik Hematoloji/Onkoloji Yandal Uzmanlık Tezi 2000.
- 3.Lanzkowzsky P. Leukomias. In: Lanzkowzsky P, eds. Pediatric Hematology and Oncology. 3rd Edition. California: Academic Pres,1999:359-410.
- 4.Steuber C. Neoplastic Diseases. In: McMillan J, DeAngelis C, Feigin R, Warshaw J, Eds. Oski's Pediatrics. 3rd Edition. Pennsylvania: Lippincott Williams-Wilkins,1999:1492-1501.
- 5.Berg S, Steuber C, Poplack D. Clinical Manifestations of Acute lymphoblastic Leukemia. İn: Abeloff M, Armigate J, Lichter A, Niederhuber J,eds. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000:1075-1084.
- 6.Zipf T, Berg S, Roberts W. Childhood Leukemias.İn:Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, eds. Abelof: Clinical Oncology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2000:2415-2422.
- 7.Nelson M, Frishman W, Seiter K, Keefe D, Dutcher J. Cardiovascular considerations with Anthracycline use in patients with cancer. Heart Disease 2001;3: 157-168.
- 8.Grogan J. Daunorubicin Hydrochloride. In: Nissen D eds. Mosby's Drug Consult. Missouri: Mosby, 2003. www.mdconsult.com.

9. Grogan J. Doxorubicin Hydrochloride. In: Nissen D eds. Mosby's Drug Consult. Missouri: Mosby, 2003. www.mdconsult.com.
10. Grogan J. Idarubicin Hydrochloride. In: Nissen D eds. Mosby's Drug Consult. Missouri: Mosby, 2003. www.mdconsult.com.
11. Grogan J. Epirubicin Hydrochloride. In: Nissen D eds. Mosby's Drug Consult. Missouri: Mosby, 2003. www.mdconsult.com.
12. Grogan J. Mitoxontrone Hydrochloride. In: Nissen D eds. Mosby's Drug Consult. Missouri: Mosby, 2003. www.mdconsult.com.
13. Pai B, Nahata C. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Agents: Incidence, Treatment and Prevention. *Drug safety* 2000;22:263-302.
14. Minotti C, Gaetono C, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity : new tones for an old song?. *FASEB Journal* 1999;13:199-212.
15. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkel A, Asselin B, Lipshultz S. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1998;27:53-68.
16. Ando M, Yokozawa T, Sawada J, Takue Y, Tagitani K. Cardiac conduction abnormalities in patients with breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25:185-189.
17. Massin M, Drese M, Schmitz V, Hoyoux C, Chantrain J. Acute arrhythmogenicity of First-Dose Chemotherapeutic Agents in Children. *Med. Pediatr. Oncology* 2002;39:93-98.
18. DeAtley M, Michael S, Aksenov T, Michael Y, Marina V. Adriamycin induces Protein Oxidation in Eritrocyte Membranes. *Pharmacology&Toxicology* 1998;83:62-68.
19. Diwakar J. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivates. *Journal of Nuclear Cardiology* 2000;7:53-62.
20. Larussi D, Indolfi P, Galderisi M, Bossone E. Cardiac toxicity after anthracycline chemotherapy in childhood. *Herz* 2000;7:676-688.
21. Mordente A, Meucci E, Martorana G, Giardina B, Minotti G. Human Heart Cytosolic Reductases and Anthracycline Cardiotoxicity. *Life* 2001;52:83-88.
22. Meinardi M, van der Graaff WTA, van Veldhuisen DJ, Gietema JA. Detection of antracycline induced cardiotoxicity. *Cancer Treatment Reviews* 1999;25:237-247.
23. Sung R, Huang G, Shing M, Oppenheimer S, Li C, Yuen P. Echocardiographic evaluation of cardiac function in pediatric oncology patients treated with or without anthracycline. *International Journal of Cardiology* 1997;60:239-248.

- 24.Lanzarini L, Bossi G, Laudisa L, Klersy C, Arico M. Lack of clinically significant cardiac dysfunction during intermediate dobutamine doses in long-term childhood cancer survivors exposed to anthracycline.American Heart Journal 2000;140:2
- 25.Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, Kato H. Sequential evaluation of left ventricular performance in children after anthracycline therapy.American Journal of Cardiology 2000;86:1279-1281.
- 26.Eidem W, Sapp B, Suarez C, Cetta F. Usefulness of myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children.The American Journal of Cardiology 2001;87:1120-1122.
- 27.Kapusta L, Thijssen J, Loonen G, Antonius T, Mulder J, Daniels O. Tissue Doppler imaging in detection of myocadial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. Ultrasound in Medicine & Biology 2000;26:1099-1108.
- 28.Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M.. Plasma Levels of Natriuretic peptides in Relation to Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity and Cardiac Function in Children with Cancer. Medical and Pediatric Oncology 2001;37:4-9.
- 29Auner H, Tinchon C, Linkesh W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, Sill H. Prolonged monitoring of troponin-T for detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. Annals of Hematology March 2003.
- 30.Kremmer L, Bastiaansen B, Offringa M, Lam J, van Straalen JP, Winter RJ. Troponin-T in the first 24 hours after administration of chemotherapy and detection of myocardial damage in children. European Journal of Cancer 2002;38:686-689.
- 31.Joseph A, Antonio C, Soprano J.Troponins for Predicting Cardiotoxicity from Cancer Therapy. Lancet 2000;356:1947-1949.
32. Kremmer LCM., Tiel van-Buul MC, Ubbink MC., Offringa M, Ottenkamp J, Valdes R. Indium-111 Antimyosin Scintigraphy in the Early Detection of Heart Damage After Anthracycline Therapy in Children. Journal of Clinical Oncology 1999;17:1208-1211.
- 33.Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Doerken B, Dietz R. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging A pilot study.American Heart Journal 2001;141:6-11.
- 34.Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre V, Shaikh S. Long-term Enalapril Therapy for Left Ventricular Dysfunction in Doxorubicin-Treated Survivors of Childhood Cancer. Journal of Clinical Oncology 2002;20:4517-4522.
- 35.Silber JH, Cnaan A, Clark B, Paridon S, Chin A, Rychic J, Hogarty A, Cohen M, Barber G. Design and baseline characteristics for the ACE inhibitors After

Anthracycline (AAA) study of cardiac dysfunction in long-term pediatric cancer survivors. *American Heart Journal* 2001;142.

36.Morgan E, Pahl E. Early heart transplant in a child with advanced lymphoma.

Pediatric Transplantation 2002;6:509-514.

37.Lewitt G. Cardioprotection. *British Journal of Haematology* 1999;106:860-873.

38.Kaymaz C, Koylan N. Kalp Hızı Değişkenliği. *Tıp Fakültesi Mecmuası* 1994;57:111-114.

39. İlhan T. Otonom Nöropatisi Bulunan ve Bulunmayan Tip-2 Diyabetli Hastaların QT dağılımının ve Kalp Hızı Değişkenliklerinin İncelenmesi ve Sağlıklı Erişkinler ile Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.1997.

40.Fournier A. Basic Science Aspects of the Electrocardiogram.İn: Garson A, Bricker T, Fisher D, Neish S eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*.2nd eds. Baltimore: Williams &Wilkins Company, 2000:511-534.

41.Bigger T, Albrecht P, Steinman R, Rolnitzky L, Fleiss J, Cohen R. Comparison of Time and Frequency Domain Based Measures of Cardiac Parasympathetic Activity in Holter Recordings After Myocardial Infarction.. *The American Journal of Cardiology*1989;64:536-538.

42.Malik M. Heart rate variability Standarts of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.

43.Conny MA, van Ravwnswaaij A, Jeroen C, Hopman W, Gerard B, Stoelinga A, van Geijin P. Heart Rate Variability.*Annals of Internal Medicine* 1993;118:436-447.

44.Silvetti S, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healty children and adolescents in partially related to age and gender. *İnternational Journal of Cardiology* 2001;81:169-174.

45.Postma A, Elzenga NJ, Haaksma J, Schasfoort MJM, Kamps WA, Boelkens E. Cardiac Status Bone Tumor Survivors Up to Nearly 19 Years After Treatment With Doxorubisin: A Longitudinal Study. *Medical Pediatric Oncology* 2002;39:86-92.

46.Tjeerdsma G, Meinardi MT, van der Graaf WTA, van den Berg MP, Mulder NH, Crijns HJG, de Vries E, van Veldhuisen DJ. Early detection of antharacycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patiens with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999;81:419-423.

47. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti. Cardiovascular Neural Regulation Explored in Frequency Domain. Research Advances Series. Circulation 1991; 84: 482-492.
48. Gang Y, Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. Current Opinion in Critical Care 2002 ;8:371-375.
49. Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Boggio V, Cottin Y, Freyz M. Could Heart Rate Variability Analysis Become an Early Predictor of Imminent Brain Death ? A pilot study. ANESTHESIA & ANALGESIA 2000; 91:329-336.
50. Abhik K, William A, John F, Peter M. Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. Critical Care Medicine 2000;28:3907-3912.
51. Bailard C, Vivien B, Mansier P, Mangin L, Jasson S, Riou B, Swynheudauw B. Brain death assesment using instant spektral analysis of heart rate variability. Critical Care Medicine 2002;30:306-310.
52. Griffin M, Moorman R, Abnormal Heart rate variability precedes the clinical diagnosis of late-onset neonatal sepsis. Pediatric Research. 1999;45:200A. Abstract.
53. Griffin M, Pamela O, Michael B, Erick A, Frank E, Douglas E, Moorman J. Abnormal heart rate charestictics preceding neonatal sepsis and sepsis-like illness. International Pediatrics Research Foundation 2003;53:920-926.
54. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot J, Raphael J, Gajdos P, Anane D. Cardiac Variability in Critically ill adults: influence of sepsis. Critical Care Medicine 2001;29
55. James E, Virgil S, Schuster E, Dwain T, Logue G. Sudden Death During Doxorubicin Administration. Cancer 1979;44:1588-1591.
56. Friess G, Boyd J, Geer M, Juan G. Effects of First-Dose Doxorubicin on Cardiac Rhythm as Evaluated by Continuous 24-Hour Monitoring. Cancer 1985;56:2762-2764.
57. Steinberg J, Cohen A, Wasserman A, Cohen P, Ross A. Acute Arrhythmogenicity Of Doxorubicin Administration. Cancer 1987;60:1213-1218.
58. Gharib M, Burnett A. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. European Journal of Heart Failure 2002;4:235-242.
59. Kamath M, Halton J, Harvey A, Gomes S, McArthur A, Barr R. Cardiac autonomic dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. International Journal of Oncology 1998;12:635-640.
60. Ömeroğlu R.(E). Disritmiler. In: Neyzi O, Ertuğrul T ,eds. Pediatri. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:995-1000.

61. Park M.. Cardiac Arrhythmias. In: Park M., eds. Pediatric Cardiology for Practitioners. 3 rd. edition. St. Louis: Mosby, 1996:333-357
62. Garson A. Irregular heart beat in the normal child. In: Gilette P, Garson A, eds. Pediatric Arrhythmias: Electrophysiology and Pacing. Philadelphia: W.B Saunders, 1990:648-654.



Hasta no	Hastanın yaşı	Hastanın Cinsiyeti	Maksimum kalp hızı	Ortalama kalp hızı	Minimum kalp hızı	SVE sayısı	VE sayısı	14.00-22.00 arası SVE oranı	14.00-22.00 arası VE oranı
1	2	k	137	66	56	11	0	0,54	0
2	16	e	136	74	49	51	0	0,11	0
3	2	k	196	97	56	18	0	0,5	0
4	8	k	147	64	53	2	0	0	0
5	2	e	151	100	53	6	0	0	0
6	14	e	153	110	78	4	0	0,5	0
7	4	e	149	88	53	19	0	0,05	0
8	14	e	159	80	49	642	3	0,19	0,66
9	10	e	192	148	102	0	0	0	0
10	14	k	161	96	61	0	0	0	0
11	2	k	219	79	140	2	0	0,5	0
12	3	e	193	99	55	133	314	0,13	0,25
13	3	k	170	117	71	1	61	1	0,7
14	12	e	181	100	56	0	0	0	0
15	5	e	172	112	76	1	10	1	0,4

Ek Tablo-1 Hasta grubunun tedavi öncesi saptanan holter değerleri

Hasta no	Hastanın yaşı	Hastanın Cinsiyeti	Maksimum kalp hızı	Ortalama kalp hızı	Minimum kalp hızı	SVE sayısı	VE sayısı	İnfüzyon sırasındaki SVE oranı	İnfüzyon sırasındaki VE oranı
1	2	k	152	97	70	46	0	0,53	0
2	16	e	150	97	51	71	0	0,59	0
3	2	k	128	77	67	35	0	0,71	0
4	8	k	219	97	63	0	0	0	0
5	2	e	138	66	42	801	0	0,16	0
6	14	e	163	109	68	4	0	0	0
7	4	e	164	86	56	295	1	0,45	1
8	14	e	158	80	50	621	5	0,17	1
9	10	e	158	95	48	194	3	0,09	0,66
10	14	k	176	101	63	73	7	0,17	0,14
11	2	k	190	122	74	0	27	0	0,62
12	3	e	221	118	59	255	2683	0,26	0,35
13	3	k	172	116	58	19	529	0,9	0,5
14	12	e	196	55	81	96	1	0,07	1
15	5	e	173	108	78	6	173	1	0,96

Ek Tablo-2 Hasta grubunun tedavi aldığı günde saptanan holter değerleri

Kontrol no	Yaşı	Cinsiyeti	Maksimum kalp hızı	Ortalama kalp hızı	Minimum kalp hızı	SVE sayısı	VE sayısı	14,00-22,00 arasında SVE oranı	14,00-22,00 arasında VE oranı
1	10	e	155	85	52	0	0	0	0
2	13	e	163	86	47	0	0	0	0
3	14	e	159	82	57	0	0	0	0
4	7	k	162	80	53	0	0	0	0
5	8	k	163	106	60	0	0	0	0
6	2	e	160	101	60	0	0	0	0
7	7	e	165	88	52	0	0	0	0
8	2	e	162	95	52	16	0	0	0
9	3	k	199	84	49	3	3	0	0,33
10	8	k	171	98	60	1	0	0	0
11	10	e	168	102	53	1	0	0	0
12	12	k	206	90	49	0	0	0	0
13	10	k	191	85	51	1	0	0	0
14	3	e	160	101	59	0	0	0	0
15	1	e	163	117	73	0	0	0	0

Ek Tablo-3 Kontrol gurubunun Holter değerleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Gündüz ortalama NN değeri	Gündüz SDNN değeri	Gündüz SDNN-i değeri	Gündüz SDANN değeri	Gündüz r-MSSD değeri	Gündüz pNN50 değeri	Gündüz HF/LF değeri
1	2	k	589	156	196	75	157	11	0,43
2	16	e	733	120	69	96	75	13	0,46
3	2	k	588	129	76	102	84	29	2,3
4	8	k	656	108	72	78	57	30	1,4
5	2	e	581	106	47	101	47	7	1,1
6	14	e	545	49	22	44	16	2	0,43
7	4	e	663	144	95	108	127	32	0,49
8	14	e	649	130	69	104	60	28	1,3
9	10	e	407	38	24	27	32	4	5,5
10	14	k	579	92	49	76	31	10	1,6
11	2	k	540	54	26	51	24	1	1,3
12	3	e	503	97	50	84	48	11	1,7
13	3	k	511	123	99	192	93	18	0,65
14	12	e	572	103	47	94	32	9	1
15	5	e	507	43	25	31	37	1	1

Ek Tablo-4 Hasta gurubunun tedavi öncesi gündüz KHD analizi değerleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Gece ortalama NN değeri	Gece SDNN değeri	Gece SDNN-i değeri	Gece SDANN değeri	Gece r-MSSD değeri	Gece pNN50 değeri	Gece HF/LF değeri
1	2	k	581	59	120	54	40	7	0,46
2	16	e	925	118	77	78	66	33	1,3
3	2	k	675	121	85	76	105	38	1,1
4	8	k	810	99	62	67	60	34	1,7
5	2	e	624	67	45	43	36	6	0,67
6	14	e	538	38	23	28	14	4	0,81
7	4	e	690	152	121	78	159	38	0,95
8	14	e	849	144	99	88	123	70	2,4
9	10	e	423	44	26	30	28	3	0,32
10	14	k	714	94	58	68	47	24	1,1
11	2	k	575	50	24	41	19	7	1,3
12	3	e	575	172	79	140	87	30	1,5
13	3	k	547	50	40	27	40	7	1,7
14	12	e	684	90	55	68	39	15	1,4
15	5	e	544	36	24	19	32	1	1,3

Ek Tablo-5 Hasta grubunun tedavi öncesi gece KHD analizi değerleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Gündüz ortalama NN değeri	Gündüz SDNN değeri	Gündüz SDNN-i değeri	Gündüz SDANN değeri	Gündüz r-MSSD değeri	Gündüz pNN50 değeri	Gündüz HF/LF değeri
1	2	k	596	72	41	59	40	15	2,3
2	16	e	557	51	36	33	36	3	0,2
3	2	k	707	169	136	80	138	24	0,49
4	8	k	570	123	68	100	69	32	1,1
5	2	e	779	199	131	168	160	42	1,4
6	14	e	527	70	19	67	16	1	0,23
7	4	e	660	132	83	104	88	42	0,89
8	14	e	648	132	72	102	65	29	1,4
9	10	e	536	55	36	41	30	8	1,9
10	14	k	540	93	36	88	28	5	0,59
11	2	k	462	59	42	38	31	5	0,33
12	3	e	593	125	73	96	90	33	1,1
13	3	k	498	55	39	38	40	9	0,63
14	12	e	682	105	53	87	38	16	0,62
15	5	e	559	56	36	39	36	5	2,5

Ek Tablo-6 Hasta grubunun tedavi aldığı günde saptanan gündüz KHD analizi değerleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Gece ortalama NN değeri	Gece SDNN değeri	Gece SDNN-i değeri	Gece SDANN değeri	Gece r-MSSD değeri	Gece pNN50 değeri	Gece HF/LF değeri
1	2	k	666	65	39	49	43	21	0,36
2	16	e	683	131	51	119	48	12	1,2
3	2	k	728	131	118	51	102	24	0,48
4	8	k	700	125	87	77	100	44	1,6
5	2	e	1142	192	154	92	157	6	0,76
6	14	e	573	42	22	35	14	1	0,17
7	4	e	756	125	108	55	126	46	1,2
8	14	e	849	144	100	87	123	70	0,66
9	10	e	784	183	122	139	137	50	0,43
10	14	k	706	96	51	74	45	18	1,2
11	2	k	730	113	78	72	81	5	0,4
12	3	e	658	175	109	121	125	43	1,7
13	3	k	544	48	37	27	33	6	1,3
14	12	e	846	94	68	61	60	35	0,22
15	5	e	590	43	33	22	25	2	1,9

Ek Tablo-7 Hasta grubunun tedavi aldığı günün gecesinde saptanan KHD analizi değerleri

Kontrol no	Yaş	Cinsiyet	Gündüz ortalama NN değeri	Gündüz SDNN değeri	Gündüz SDNN-i değeri	Gündüz SDANN değeri	Gündüz r-MSSD değeri	Gündüz pNN50 değeri	Gündüz HF/LF değeri
1	10	e	658	107	77	81	69	25	1,3
2	13	e	649	143	87	120	78	24	1,2
3	14	e	670	98	59	75	30	10	0,6
4	7	k	589	88	53	73	30	8	0,32
5	8	k	533	80	42	72	29	6	0,7
6	2	e	549	98	59	77	46	12	2
7	7	e	630	111	71	84	42	12	0,36
8	2	e	573	100	60	80	42	11	0,33
9	3	k	650	85	63	53	61	17	1,3
10	8	k	556	83	50	70	25	5	0,56
11	10	e	530	63	45	46	23	4	0,45
12	12	k	583	119	81	97	69	17	0,78
13	10	k	652	147	83	116	46	22	0,71
14	3	e	551	91	54	76	50	17	0,46
15	1	e	497	60	40	50	29	8	0,58

Ek Tablo-8 Kontrol grubunun gündüz KHD analizi değerleri

Kontrol no	Yaş	Cinsiyet	Gece ortalama NN değeri	Gece SDNN değeri	Gece SDNN-i değeri	Gece SDANN değeri	Gece r-MSSD değeri	Gece pNN50 değeri	Gece HF/LF değeri
1	10	e	801	125	111	62	116	55	1,6
2	13	e	798	154	102	104	110	46	1,3
3	14	e	818	102	64	74	43	25	3,4
4	7	k	765	86	75	40	66	36	2
5	8	k	633	98	48	80	44	15	0,67
6	2	e	689	111	81	73	101	36	3,1
7	7	e	777	132	99	79	68	34	1,4
8	2	e	769	88	69	47	63	33	1,9
9	3	k	857	138	118	68	141	57	3,3
10	8	k	740	83	60	52	47	23	1,2
11	10	e	716	87	66	45	41	17	1,7
12	12	k	879	142	131	48	149	67	2,7
13	10	k	808	102	75	61	62	37	1,9
14	3	e	666	72	60	35	58	35	1,7
15	1	e	552	45	31	30	28	8	0,8

Ek Tablo-9 Kontrol gurubunun gece KHD analizi değerleri